# Katalysierte Umsetzungen von Aryldiazoalkanen mit Cycloalkanonen, Aldehyden, Alkoholen und Steroidketonen

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung des Grades eines Doktors

der Naturwissenschaften

der

Mathematisch-naturwissenschaftlichen Fakultät

der

Eberhard-Karls-Universität

zu Tübingen

vorgelegt von

Rolf Heischkeil

aus Altensteig

1965

8330

# Katalysierte Umsetzungen von Aryldiazoalkanen mit Cycloalkanonen, Aldehyden, Alkoholen und Steroidketonen

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung des Grades eines Doktors

der Naturwissenschaften

der

Mathematisch-naturwissenschaftlichen Fakultät

der

Eberhard-Karls-Universität

zu Tübingen

vorgelegt von

Rolf Heischkeil

aus Altensteig

1965

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN -

Tag der mündlichen Prüfung: 13. Mai 1965

Dekan: Professor Dr. Dr. Günther WEITZEL

1. Berichterstatter: Professor Dr. Eugen MÜLLER
2. Berichterstatter: Professor Dr. Harry AUTERHOFF

Fotodruck PRÄZIS · Tübingen

Vorliegende Arbeit wurde auf Veranlassung und unter der Leitung von

Herrn Professor Dr. Eugen M ü l l e r

Direktor des Chemischen Instituts der Universität Tübingen, ausgeführt.

Meinem verehrten Lehrer möchte ich an dieser Stelle für sein stetes Interesse sowie für die vielseitige Förderung und Unterstützung, die er mir bei der Ausführung dieser Arbeit zuteil werden ließ, meinen herzlichen Dank aussprechen.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547608_0004

# Inhaltsübersicht

Seite

Einleitung ..... 1

I. Struktur und allgemeine Reaktionen des Phenyldiazomethans ..... 2

II. Die lewissäurenkatalysierte Homologisierung cycloaliphatischer Ketone mit Aryldiazoalkanen .... 3

1. Die klassischen Verfahren zur Darstellung höherer und mittlerer Ringketone ..... 4
A) Ringschlußverfahren ..... 4
B) Ringerweiterungsverfahren ..... 4

2. Zur Reaktion des Phenyldiazomethans mit cycloaliphatischen Ketonen ..... 5

A) Durchführung der Homologisierung in Äther als Lösungsmittel ..... 6

a) Mit Aluminiumchlorid als Katalysator ..... 6
b) Mit Zirkontetrachlorid, Zinkchlorid und Bortrifluorid als Katalysator ..... 8
c) Zum Mechanismus der Reaktion ..... 10
d) Der Lösungsmitteleinfluß auf den Mechanismus ..... 12

B) Durchführung der Reaktion in Petroläther als Lösungsmittel ..... 13

C) Die Identifizierung der Phenylcyclanone .... 18

3. Zur Reaktion des Phenyldiazomethans mit substituierten Cycloalkanonen ..... 23
4. Zur Reaktion des Phenyldiazomethans mit heterocyclischen Ketonen ..... 24
5. Zur Reaktion des Phenyldiazomethans mit Carbeniumionen ..... 25
6. Zur Reaktion des p-Methoxyphenyldiazomethans mit cycloaliphatischen Ketonen ..... 26

Seite

7. Zur Reaktion des Diphenyldiazomethans mit cycloaliphatischen Ketonen ..... 26
8. Zum Verhalten des Styryldiazomethans ..... 27

III. Die lewissäurenkatalysierte Ketonisierung von Aldehyden mit Phenyldiazomethan und rein aliphatischen Diazoalkanen ..... 29

IV. Die lewissäurenkatalysierte Verätherung von Alkoholen mit Phenyldiazomethan und rein aliphatischen Diazoalkanen ..... 31

V. Über Anwendungsmöglichkeiten des Phenyldiazomethans zur Darstellung pharmakologisch aktiver Verbindungen ..... 35

1. Potentielle Lokalanästhetica (Kokainanaloga).. 36
2. Potentielle Sedativa (Morphinanaloga) ..... 39

VI. Zur Reaktion des Phenyldiazomethans mit Steroidketonen ..... 42

1. Zur Geschichte der Homosteroide ..... 42
2. Zu den phenylierten A-homo-Steroiden ..... 43
3. Zum Mechanismus der Homologisierungsreaktion ..... 47
4. Zur IR-spektroskopischen Identifizierung der Steroide ..... 49
5. Zur UV-spektroskopischen Identifizierung der Steroide ..... 49
6. Zur Homologisierung des $\Delta^4$-Cholesten-3-ons ... 50
7. Zur Homologisierung des Progesterons ..... 51
8. Zur Homologisierung des Testosteronacetates .. 54
9. Zur Frage der physiologischen Aktivität der phenylierten A-homo-Steroide ..... 60

Zusammenfassung ..... 63

EXPERIMENTELLER TEIL

Tabellen und Spektren von Steroid- und Phenyl-A-homo-steroidketonen ..... 66

Seite

Beschreibung der Versuche .....72
Allgemeines ..... 72
Zur Darstellung des Phenyldiazomethans ..... 72

I. Zur Reaktion des Phenyldiazomethans mit cycloaliphatischen Ketonen ..... 75
A) Mit Aluminiumchlorid als Katalysator ..... 75
a) Cyclohexanon ..... 75
b) Cycloheptanon ..... 77
c) Cyclooctanon ..... 77
d) Cyclononanon ..... 80
B) Mit Zirkontetrachlorid als Katalysator ..... 79
Cyclooctanon ..... 79
C) Mit Zinkchlorid als Katalysator ..... 80
Cyclooctanon ..... 80
D) In Petroläther als Lösungsmittel ..... 81
a) Cyclobutanon ..... 81
b) Cyclopentanon ..... 82
c) Cyclohexanon ..... 83
d) Cycloheptanon ..... 84
e) Cyclooctanon ..... 84
f) Cyclononanon ..... 85
g) Cyclodecanon ..... 86
h) Cycloundecanon ..... 87
i) Cyclododecanon ..... 88
j) Cyclotridecanon ..... 88
k) Cyclopentadecanon ..... 89

II. Zur Reaktion des Phenyldiazomethans mit substituierten Cycloalkanonen ..... 90
a) Indanon-(1) ..... 90
b) Tetralon-(1) ..... 91
c) Benzosuberon-(1) ..... 91
d) Norcampher ..... 91

III. Zur Reaktion des Phenyldiazomethans mit Tritylchlorid ..... 92

IV. Zur Reaktion des Phenyldiazomethans mit Triphenylphosphin ..... 92

Seite

V. Zur Reaktion des p-Methoxyphenyldiazomethans mit cycloaliphatischen Ketonen ..... 93
a) Cyclopentanon ..... 93
b) Cyclohexanon ..... 94
c) Cycloheptanon ..... 94

VI. Zur Reaktion des Diphenyldiazomethans mit Cyclohexanon ..... 95

VII. Die lewissäurenkatalysierte Ketonisierung von Aldehyden ..... 95
a) Acetaldehyd (Phenyldiazomethan) ..... 95
b) Benzaldehyd (Diazomethan) ..... 95
c) Phenylacetaldehyd (Diazoäthan) ..... 96
d) Phenylacetaldehyd (Phenyldiazomethan) ..... 97
e) Anisaldehyd (Phenyldiazomethan) ..... 97
f) Cuminaldehyd (Phenyldiazomethan) ..... 97
g) Benzaldehyd (Phenyldiazomethan) ..... 98
h) Pyridinaldehyd-(4) (Phenyldiazomethan) ..... 98

VIII. Die lewissäurenkatalysierte Verätherung von Alkoholen ..... 98
a) Methanol (Phenyldiazomethan) ..... 99
Benzylalkohol (Diazomethan) ..... 99
b) Äthanol (Phenyldiazomethan) ..... 99
Benzylalkohol (Diazoäthan) ..... 99
c) n-Propanol (Phenyldiazomethan) ..... 99
Benzylalkohol (Diazopropan) ..... 99
d) n-Butanol (Phenyldiazomethan) ..... 100
Benzylalkohol (Diazobutan) ..... 100
e) Isopropanol (Phenyldiazomethan) ..... 100
Benzylalkohol (Diazoisopropan) ..... 100
f) Isobutanol (Phenyldiazomethan) ..... 101
Benzylalkohol (Diazoisobutan) ..... 101

IX. Zur Reaktion des Phenyldiazomethans mit N-Methyl-piperidon-(4) ..... 101
a) 1-Methyl-1-aza-4-phenyl-cycloheptyl-benzoat-(5)-hydrochlorid ..... 102
b) 2-Methyl-5-phenyl-indolo-(3,2-c)-tetrahydro-azepinsulfat ..... 103

Seite

X. Zur Darstellung der Hydantoine ..... 103
a) Cyclohexanon ..... 103
b) Cycloheptanon ..... 104
c) Cyclooctanon ..... 104
d) α-Phenylcycloheptanon ..... 104
e) α-Phenylcyclooctanon ..... 104
f) Tetralon-(1) ..... 104
g) Benzosuberon-(1) ..... 104
h) Norcampher ..... 105
i) 1-Methyl-1-aza-4-phenyl-cycloheptanon-(5) ..... 105
j) Pyridinaldehyd-(4) ..... 105

XI. Zur Reaktion des Phenyldiazomethans mit Steroidketonen ..... 106

A) Testosteronacetat ..... 106
2α-Phenyl-testosteronacetat ..... 106
3β-Phenyl-A-homo-testosteronacetat..... 107
4α-Phenyl-A-homo-testosteronacetat..... 108

B) Progesteron ..... 108
4β-Phenyl-A-homo-progesteron ..... 108

C) $\Delta^4$-Cholesten-3-on ..... 109
3β-Phenyl-A-homo-cholesten-(4a)-on-(4)..... 109
4α-Phenyl-A-homo-cholesten-(4a)-on-(3)..... 109

Literaturverzeichnis ..... 110

# Einleitung

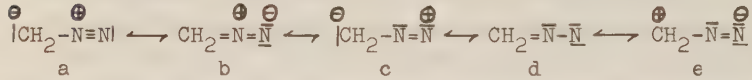
Der Gedanke H. Meerweins, zögernd verlaufende Reaktionen von Diazoalkanen mit Carbonylverbindungen durch polare Agentien katalytisch zu beeinflussen, führte zur Suche nach immer besseren und aktiveren Reaktionsbeschleunigern. Völlig unabhängig davon und von einer ganz anderen Problemstellung ausgehend, fanden E. Müller und Mitarbb. im Bortrifluorid [1] und Aluminiumchlorid [2] wirksame Katalysatoren, die es gestatteten, die erwähnten Umsetzungen innerhalb kürzester Zeit und mit hohen Ausbeuten in der gewünschten Richtung ablaufen zu lassen. Die Übertragung dieser katalysierten Reaktionen auf die Alkylierung von Alkoholen und Aminen gelang ebenfalls mit vorzüglichen Ausbeuten [3)4)].

Diese Ergebnisse waren umso überraschender, als die beiden Lewissäuren für sich allein auf Diazoalkanlösungen heftig zersetzend und polymerisierend einwirken.

Angeregt durch die Arbeiten und Ergebnisse auf dem Gebiet der aliphatischen Diazoverbindungen, insbesondere des Diazomethans, soll im Folgenden untersucht werden, inwieweit sich Analogien zu entsprechenden Umsetzungen mit Aryldiazomethanen, speziell Phenyldiazomethan, ergeben.

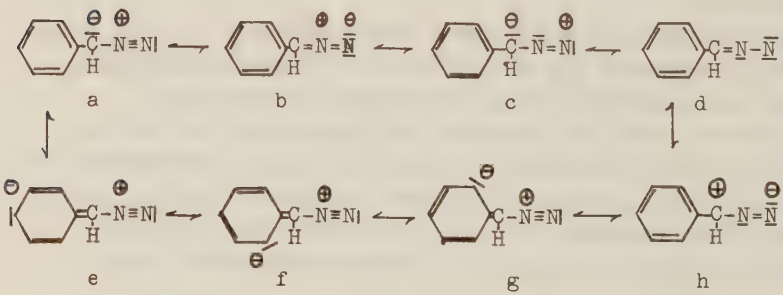
## I. Struktur und allgemeine Reaktionen des Phenyldiazomethans

Am Beispiel des Diazomethans hatten F. A r n d t, B. E i s t e r t [5] und E. M ü l l e r [6] schon früher darauf hingewiesen, daß diese Verbindung, vom elektronentheoretischen Standpunkt aus betrachtet, durch mehrere Grenzformeln beschrieben werden kann:



a b c d e

Beim Phenyldiazomethan kommen wegen der Beteiligung des Kernes an der Gesamtmesomerie noch drei weitere Grenzformeln e, f und g hinzu:



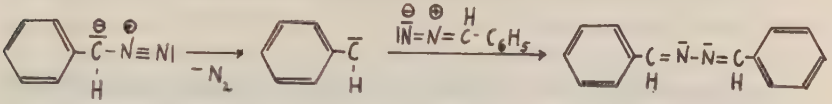
a b c d

e f g h

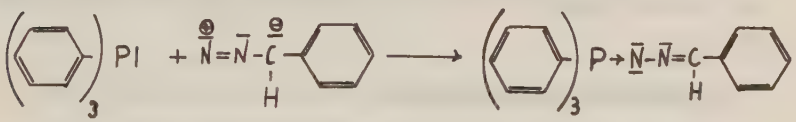
Aus den Formeln a und b geht hervor, daß Diazomethan zwei, Phenyldiazomethan dagegen fünf verschiedene basische Zentren besitzt (Grenzformeln a, b, e, f und g). Nach bisherigen Beobachtungen scheinen die basischen Zentren im Phenylrest keine merkliche nukleophile Aktivität zu entfalten, so daß praktisch sämtliche Umsetzungen des Phenyldiazomethans mit elektrophilen Partnern durch das nukleophile Zentrum am $\alpha$ -C-Atom bestimmt werden.

Reaktionen, die in einem Angriff eines elektrophilen Partners am Stickstoff bestehen, sind beim Diazomethan

äußerst selten, dagegen findet man sie beim intermolekularen spontanen Zerfall des Phenyldiazomethans zum Benzalazin:



Befindet sich in para-Stellung ein elektronenspendender Substituent, der die Elektronendichte am $\alpha$ -C-Atom erhöht, dann erfolgt, wie eigene Versuche mit para-Methoxyphenyldiazomethan zeigten, der Zerfall noch schneller. Durch Wahl geeigneter Lösungsmittel und geeigneter Reaktionspartner können die Umsetzungen so geleitet werden, daß die Azinbildung stark zurückgedrängt wird und der Angriff des elektrophilen Partners im gewünschten Sinne bevorzugt am $\alpha$ -C-Atom erfolgt. In dieser Richtung verlaufen beispielsweise Benzylierungsreaktionen mit Protonen abgebenden Verbindungen, die im Falle mittelstarker und schwacher Säuren zu deren Estern führen.- Als Beispiel für den Angriff eines nukleophilen Partners am terminalen Azeniumstickstoff einer Diazoverbindung [7] kann- nach eigenen Versuchen- die geradezu quantitativ erfolgende Bildung des Triphenyl-benzyliden-phosphazins aus Triphenylphosphin und Phenyldiazomethan angeführt werden:



## II. Die lewissäurenkatalysierte Homologisierung cycloaliphatischer Ketone mit Aryldiazomethanen

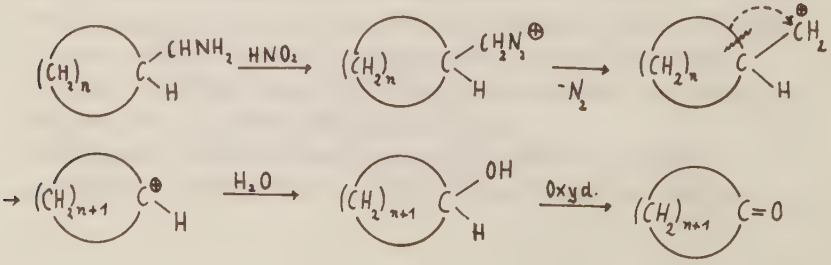
### 1. Die klassischen Verfahren zur Darstellung mittlerer und höherer Ringketone

#### A) Ringschlußverfahren

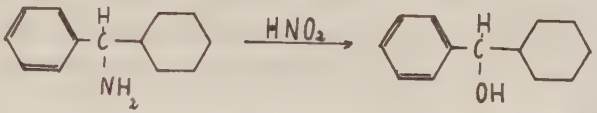
Die Darstellung mittlerer und höherer Ringketone durch L. Ruzicka [8], N.J. Leonard [9], C.W. Schimelpfenig [10], K. Ziegler [11], V.L. Hansley [12], V. Prelog [13] und M. Stoll [14] erfolgte verfahrensmäßig bei sehr hohen Verdünnungen. Die mit den ersten drei Methoden erzielten Ketonausbeuten zeigen ein starkes Minimum im Gebiet der Neun-, Zehn-, Elf- und Zwölfringe; sie liegen dort fast ausnahmslos zwischen 0 und 0,5 %. $\alpha$-phenylsubstituierte Dicarbonsäuren, -ester oder -nitrile wurden von den Autoren nicht eingesetzt. Eine Ausbeutesteigerung dürfte jedoch nicht zu erwarten gewesen sein. Abgesehen von der schwierigen Zugänglichkeit der Ausgangsprodukte würden sich damit die Methoden der obigen Autoren zur Darstellung $\alpha$-phenylsubstituierter Cycloalkanone nicht eignen.

#### B) Ringerweiterungsverfahren

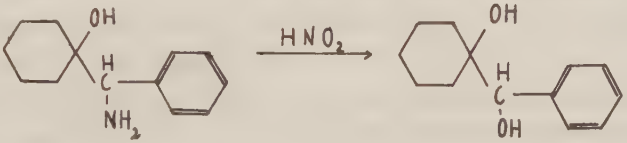
Die Darstellung cyclischer Ketone durch Ringerweiterung kann entweder mit salpetriger Säure oder mit Diazomethan erfolgen. Beim ersten Verfahren nach N. Demjanow [15] werden Aminomethylcycloalkane mit salpetriger Säure in die nächst höheren Cyclanole übergeführt:



M. T i f f e n e a u [16] variierte diese Methode geringfügig indem er vom 1-Aminomethyl-cycloalkanol-(1) ausging und dadurch direkt zum nächst höheren Keton gelangte. Die Anwesenheit eines Phenylrestes in der Seitenkette stellt bei der Demjanow-Umlagerung wegen der Stabilität des Benzylkations ein ausgesprochenes Hindernis für die Erweiterung dar. Es resultieren in diesem Falle nur die nicht umgelagerten Alkohole:




Ebenfalls ausschließlich Carbinole erhält man bei der Tiffeneau-Demjanow-Reaktion, wenn man α-(1-hydroxycyclohexyl)-Benzylamine einsetzt [17]:




Die Möglichkeit, mit Hilfe der Tiffeneau-Demjanow-Umlagerung direkt von den Cyclanonen zu den α-Phenylhomologen zu gelangen, ist also ziemlich begrenzt.

## 2. Zur Reaktion des Phenyldiazomethans mit cycloaliphatischen Ketonen

Die im Vorangehenden angeführten Verfahren zur Darstellung alicyclischer Ketone erweisen sich als wenig geeignet zur Synthese von α-phenyl- bzw. α,α'-diphenylsubstituierten Cyclanonen, speziell im Gebiet der mittleren und höheren Ringe. Hier beginnt die Phenyldiazomethanmethode weitaus überlegen zu werden. Mechanismus und Durchführung sind ähnlich wie beim Diazomethanverfahren, nur machen sich bei der Homologisierung mit Phenyldiazomethan Lösungsmittel- und Temperatureinflüsse stärker geltend.

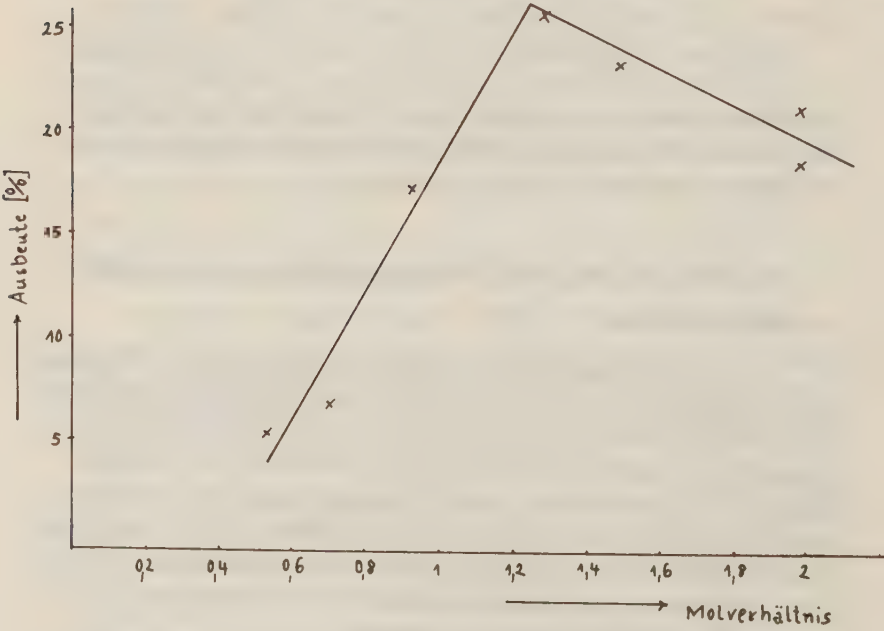
A) Durchführung der Homologisierung in Äther als Lösungsmittel

a) Mit Aluminiumchlorid als Katalysator

Die Reaktion wird im Prinzip in der Weise durchgeführt, daß das in Äther gelöste Keton bei $0^{\circ}$ mit Aluminiumchlorid versetzt und die berechnete Menge Phenyldiazomethan zugetropft wird.
Die Abhängigkeit der Ausbeuten an $\alpha$-Phenylcyclanonen vom Molverhältnis Phenyldiazomethan/Keton sei anhand folgenden Diagrammes für den speziellen Fall des Cyclooctanons aufgezeigt:

Abbild. 1

Die Zahlenwerte sind aus Tabelle II, S.14 entnommen




$\alpha$-Phenylcyclononanon-Ausbeuten in Abhängigkeit von den molaren Konzentrationen Phenyldiazomethan/Cyclooctanon.

Wie man aus der Kurve ersieht, liegt das optimale Verhältnis bei einem geringen stöchiometrischen Phenyldiazomethanüberschuß. Die den Homologisierungen des Cyclohexanons, -heptanons, -octanons und -nonanons zugehörigen Zahlenwerte sind in der Tabelle II zusammengefaßt.

Die Darstellung des $\alpha$-Phenylcycloheptanons aus Cyclohexanon in Äther als Lösungsmittel erfolgt nach der angegebenen Methode mit einer Maximalausbeute von 25 %. Nach C.D. G u t s c h e [18] erhält man $\alpha$-Phenylcycloheptanon aus Cyclohexanon in 70 %iger Ausbeute, wenn die Reaktion mit Methanol katalysiert wird. Dagegen liefert das "in situ"-Verfahren, ausgehend vom Nitrosobenzylurethan $\alpha$-Phenylcycloheptanon nur noch in 26 %iger Ausbeute [18]. Die aluminiumchloridkatalysierte Ringerweiterung mit Phenyldiazomethan in Äther ist damit der in situ-Methode geringfügig unterlegen.

$\alpha$-Phenylcyclooctanon kann aus Cycloheptanon in einer Ausbeute von 27 % erhalten werden.

$\alpha$-Phenylcyclononanon erhält man, wie aus der Kurve der Abbild. 1 ersichtlich ist, beim günstigsten molaren Komponentenverhältnis Phenyldiazomethan/Cyclooctanon wie 5:4 in einer Ausbeute von 25 %. - Die Methanolkatalyse versagt hier praktisch vollkommen. Selbst nach mehrtägigem Stehen der Reaktionslösung bei Raumtemperatur stellt man keine merkliche Entfärbung fest. Die Aufarbeitung liefert beinahe quantitativ das nicht umgesetzte Cyclooctanon zurück.

$\alpha$-Phenylcyclodecanon aus Cyclononanon [+] ließ sich in Äther nur noch in 6 %iger Ausbeute darstellen. - Das verstärkte Absinken der homo-Cyclanonausbeuten im Gebiet der mittleren Ringe zeigt sich auch in der bortrifluoridkatalysierten Homologisierung mit Diazomethan. Es wurde des-

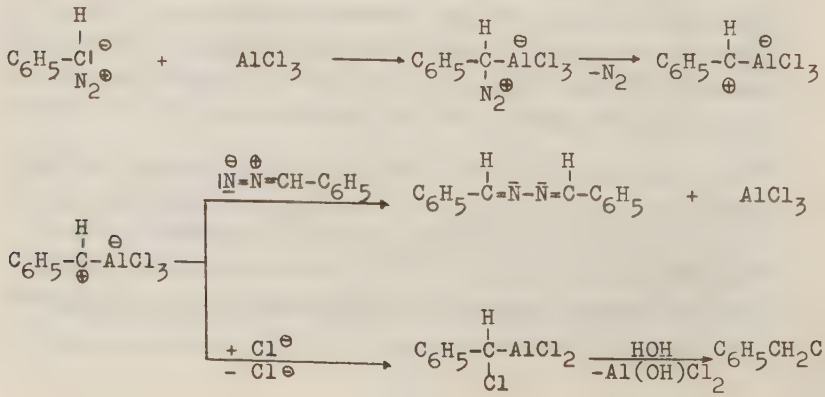
[+] Zur Untersuchung einer Homologisierung höhergliedriger Cycloalkanone wurden das dazu erforderliche Cyclononanon, Cyclodecanon und Cycloundecanon dargestellt nach E. Müller und Mitarbb. [19][20] durch lewissäurenkatalysierte Ringerweiterung von Cyclooctanon mit Diazomethan.

halb zunächst davon abgesehen, die als Ausgangsprodukte nicht mehr ganz so leicht zugänglichen Zehn- und Elfringketone einzusetzen.

Über die Methanolkatalyse läßt sich zusammenfassend sagen, daß bei den mittleren und höheren Ringen keine positiven Resultate zu verzeichnen waren. Die ätherischen und petrolätherischen Reaktionslösungen von Cyclononanon, Cyclodecanon, Cycloundecanon und Cyclododecanon zeigten selbst nach 14 Tagen nur die im Rahmen der Eigenzersetzlichkeit des Phenyldiazomethans liegende Stickstoffentwicklung und Entfärbung. Die Ausgangsketone konnten unverändert zurückerhalten werden.

b) Homologisierung mit Zirkontetrachlorid und Zinkchlorid als Katalysator

Da bei der Homologisierung mit Phenyldiazomethan in Äther die in starkem Maße ablaufende Nebenreaktion bedeutende Mengen an eingesetzter Diazoverbindung unter Benzalazinbildung verbraucht und damit dem gewünschten Reaktionsgeschehen entzieht, lag es nahe, zu untersuchen, ob die Ursache vielleicht in einer zu hohen Aktivität des Katalysators Aluminiumchlorid begründet liegt. Es ist anzunehmen, daß die Elektrophilie des Aluminiumchlorids sich nicht nur auf den Sauerstoff der aufzupolarisierenden Carbonylgruppe erstreckt, sondern höchstwahrscheinlich auch den basischen Carbeniatkohlenstoff der Diazoverbindung miteinbezieht und auf diese Weise eine Benzalazinbildung katalysiert:



Aus dem Reaktionsschema geht weiterhin hervor, daß sich Benzylchlorid auch ohne Zugabe von Salzsäure bilden kann. Diese Tatsache wurde in einem gesonderten Versuch bestätigt.

Wegen dieser störenden Nebenreaktionen wurde deshalb versucht, die Homologisierungsreaktion mit weniger aktiven Lewissäuren zu katalysieren. Da beim Cyclohexanon gegenüber der Methanolkatalyse keine Ausbeutesteigerung mehr zu erwarten war, erfolgte die Untersuchung bei dem ebenfalls leicht zugänglichen Cyclooctanon.- Die eingesetzten Lewissäuren Zirkontetrachlorid und Zinkchlorid brachten jedoch bei sonst konstant gehaltenen Reaktionsbedingungen keine Verbesserung der Ausbeuten. Es muß daraus geschlossen werden, daß die Elektrophilie dieser beiden Metallhalogenide bezüglich einer aufpolarisierenden Wirkung auf die Carbonylgruppe im Vergleich zum Aluminiumchlorid bereits wesentlich abgeschwächt ist, aber immerhin noch ausreicht, um mit dem negativen Carbeniatkohlenstoff des Phenyldiazomethans in Wechselwirkung zu treten und somit bevorzugt die Benzalazinbildung zu katalysieren. Letzteres wurde in beiden Fällen auch vermehrt gefunden.

Eine Zusammenfassung der mit Cyclooctanon erzielten Optimalausbeuten an $\alpha$-Phenylcyclononanon zeigt folgende Tabelle:

Tabelle I

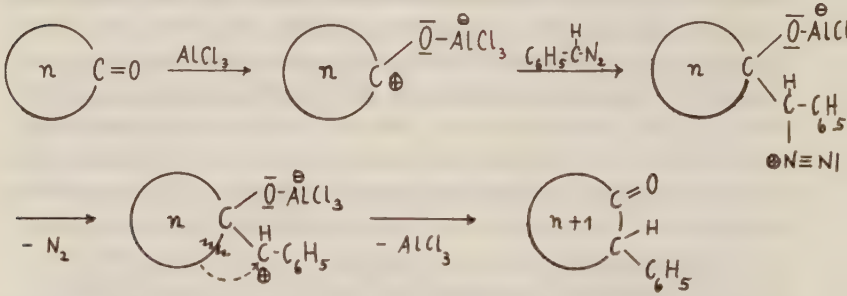
| Ausbeute bei: | $ZnCl_2$-Katalyse | $ZrCl_4$-Katalyse | $AlCl_3$-Katal. |
|---|---|---|---|
| Diazoüberschuß | 5,7 % | 23,2 % | 25,4 % |
| Ketonüberschuß | 4,6 % | 11,5 % | 7,9 % |

Der Vollständigkeit halber wurde auch ein Versuch mit der hochaktiven Lewissäure Bortrifluoridätherat durchgeführt. Die Umsetzung erfolgte jedoch, wie vorauszusehen war, überwiegend mit dem Phenyldiazomethan selbst. Die Aufarbeitung

des Reaktionsproduktes lieferte neben Benzalazin nicht umgesetztes Ausgangsketon.

c) Zum Mechanismus der Reaktion

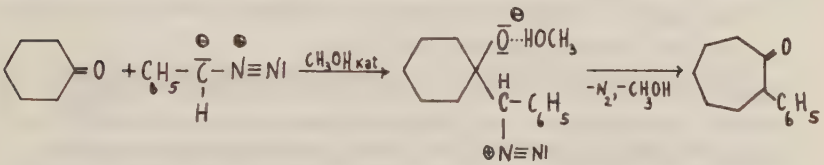
Für die Ringerweiterungsreaktion mit Phenyldiazomethan läßt sich analog wie beim Diazomethan folgender Mechanismus annehmen:



Durch die Anlagerung des Aluminiumchlorids an den Ketosauerstoff kommt es zu einer verstärkten Polarisation der Carbonylgruppe, sodaß dem Carbeniatkohlenstoff des Phenyldiazomethans ein nukleophiler Angriff auf die Carbeniumlücke am Cyclanon ermöglicht wird. Die als Zwischenstufe entstehende Diazoniumverbindung spaltet Stickstoff ab. Der Molekülrest stabilisiert sich durch eine spontan erfolgende Ringsprengung an einer benachbarten C-C-Bindung und anionischer Einwanderung des einen Ringendes in das positive Zentrum des ursprünglichen $\alpha$ -Diazokohlenstoffatoms. Die entstehende Homoverbindung trägt damit in $\alpha$ -Stellung zur Carbonylgruppe einen Phenylrest.

Dieser Mechanismus findet, zumindest in seiner Endstufe, eine gewisse Analogie in der Demjanow- und Tiffeneau-Demjanow-Reaktion. Die treibende Kraft zur Ringerweiterung liegt ja dort sowohl in einer eventuell bestehenden Ringspannung als auch in dem Energiegefälle vom primären zum sekundären Carbeniumion (Demjanow) bzw. vom sekundären Carbeniumion zum protonierten Keton (Tiffeneau-Demjanow). Trägt die Aminomethylseitenkette einen Phenylrest, dann liegt damit schon von vorneherein ein sekundäres Carbeniumion vor

und es kann nach Demjanow, falls nicht noch eine Ringspannung besteht, infolge des fehlenden Energiegefälles keine Ringerweiterung stattfinden. Bei Tiffeneau-Demjanow dagegen haben wir ein besonders steiles Gefälle vom primären oder auch noch sekundären Carbeniumion zum protonierten Keton, d.h. auch ein sekundäres Carbeniumion liegt, unter der Voraussetzung, daß seine positive Ladung am C-Atom der Aminomethylseitenkette stabilisiert ist (also nicht in die Mesomerie eines Phenylkernes miteinbezogen wird), noch genügend weit oberhalb der untersten Energiestufe. Danach müßte eine Homologisierung mit Phenyldiazomethan wenig Aussicht auf Erfolg haben. So liegt bei der Methanolkatalyse vom Sechs- zum Siebenring im Endeffekt auch eine der protonierten Ketoform analoge Beziehung zum Katalysator vor:

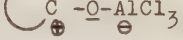



Als wesentlicher Faktor kommt jetzt allerdings hinzu, daß die bei dieser Umsetzung stattfindende Stickstoffabspaltung eine nicht unbedeutende zusätzliche Energie liefert und damit sozusagen die Ringerweiterung erzwingt. Bei den höheren Ringen scheint nun offensichtlich diese Energiequelle allein nicht mehr auszureichen, und man ist gezwungen, entweder nach einem anderen energieliefernden Vorgang zu suchen, oder aber das Energieniveau der protonierten Ketoform noch weiter herabzudrücken. Der erste Fall kommt nicht in Betracht. Es bleibt also nur die zweite Möglichkeit, die nun darin besteht, diese protonierte Ketoform durch Austausch des Wasserstoffs gegen eine Lewissäure zu stabilisieren und damit ein neues Energiegefälle zu schaffen. Die Tatsache des glatten Verlaufs der mit Phenyldiazomethan durchgeführten Homologisierungsreaktionen würde mit dieser Theorie im Einklang stehen.

d) Der Lösungsmitteleinfluß auf den Mechanismus der Reaktion

Die Beobachtung, daß die methanolkatalysierte Homologisierung des Cyclohexanons mit einer ätherischen Phenyldiazomethanlösung sehr viel zögernder und mit geringeren Ausbeuten verläuft als eine solche mit petrolätherischer Phenyldiazomethanlösung, legte den Gedanken nahe, daß im ersten Falle sich zwei Vorgänge hemmend auswirken könnten:

1. Die Konkurrenz des stark im Überschuß vorhandenen Äthersauerstoffs bezüglich der Wasserstoffbrückenbindung, dergestalt, daß das Methanol seine H-Brücken überwiegend zum Äthersauerstoff hin betätigt, wodurch die an sich schon schwach ausgeprägte Acidität des als Katalysator fungierenden Methanols noch weiter herabgesetzt wird.
2. Die Nukleophilie des Äthersauerstoffs, die sich nicht nur in der Äther-Aluminiumchlorid-Komplexbildung bemerkbar macht, sondern wahrscheinlich auch in einer Blockierung der Carbeniumlücke des Ketons.

Diese Überlegungen spielen beim Diazomethan keine Rolle, da dieses im Vergleich zum Phenyldiazomethan eine wesentlich höhere Nukleophilie besitzt. Es mußte also ein möglichst unpolares Lösungsmittel gefunden werden, das aber noch die Eigenschaft besitzen sollte, sowohl die polaren Ketone als auch das polare Phenyldiazomethan in den unteren Temperaturbereichen in jedem Verhältnis aufzunehmen. Es zeigte sich, daß niedrig siedender Petroläther diese Bedingungen gut erfüllt und außerdem den Vorteil besitzt, daß er leicht wasserfrei zu erhalten ist. Da Aluminiumchlorid in Petroläther praktisch unlöslich ist, mit dem gelösten Keton aber leicht den Komplex:  bildet (Oberflächenkatalyse), wird

1. das Phenyldiazomethan in sehr viel geringerem Umfange desaktiviert und
2. die Carbeniumlücke des Ketons nicht durch ein polares Reaktionsmedium belegt.

Man kann nun schon zu Beginn der Umsetzung größere Mengen an Phenyldiazomethan zugeben, ohne daß eine wesentliche Zersetzung zum Benzalazin stattfindet. Die Reaktionslösung entfärbt

sich bei dieser Methode nur in dem Maße, wie die Diazoverbindung vom Keton verbraucht wird. Auch stöchiometrisch überschüssige Mengen an Phenyldiazomethan werden nicht wie bisher vom Aluminiumchlorid zersetzt, sondern von bereits monophenyliertem Homocyclanon aufgenommen unter Bildung des nächst höheren $\alpha,\alpha'$-Diphenylcyclanons. Die Umsetzung läßt sich etwas beschleunigen, wenn man der Reaktionslösung einige ml Äther hinzufügt, d.h. die Löslichkeit und damit die Aktivität des Aluminiumchlorids geringfügig erhöht. Die Aktivität des Katalysators läßt sich also durch Zugabe eines polaren Lösungsmittels in einem gewissen Umfange steuern. Sie darf aber auf keinen Fall so gesteigert werden, daß eine nennenswerte Benzalazinbildung auftritt.
Auf Grund dieser Annahmen wurde versucht, sämtliche Cycloalkanone vom Vier- bis zum Fünfzehnring auf ihre Homologisierbarkeit zu untersuchen.

B) Durchführung der Reaktion in Petroläther als Lösungsmittel

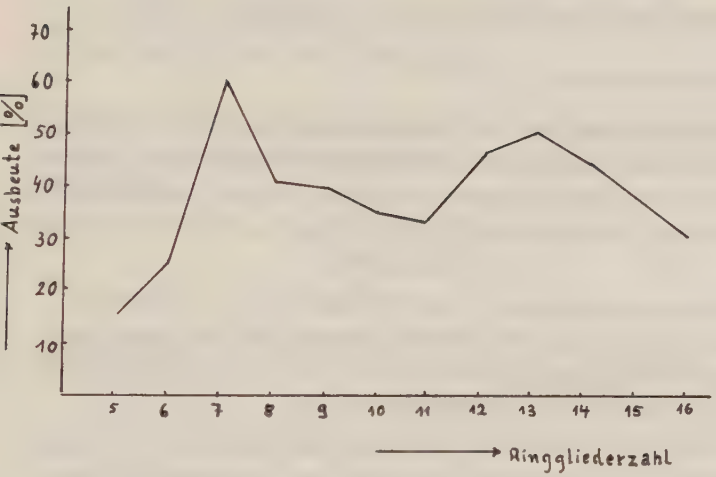
Die Durchführung der Reaktion in Petroläther als Medium erfolgt im wesentlichen wie schon auf S. 6 beschrieben wurde, nur sind die Reaktionszeiten mit zwei bis vier Stunden Rührdauer etwas länger. Das Reaktionsgemisch, das am Ende der Umsetzung Monophenyl- und Diphenylcyclanone enthält, wird nach der üblichen Aufarbeitung über Natriumsulfat getrocknet, der Petroläther abgezogen und der Rückstand im Hochvakuum destilliert. Dabei geht der nicht umgesetzte Cyclanonanteil bei 0,01 Torr ca. $50^{\circ}$ unterhalb seines homo-Monophenylproduktes über und kann also von diesem leicht abgetrennt werden. Das weiter homologisierte Diphenylcyclanon dessen Siedepunkt wiederum um ca. $40^{\circ}$ höher liegt, braucht nicht destillativ isoliert zu werden. Es genügt, wenn man den Rückstand nach Abtrennung des Monophenylcyclanons mit Petroläther oder Methanol am Rückfluß erhitzt, das Eluat filtriert und in der Kälte auskristallisieren läßt. Das Diphenylcyclanon fällt dann in feinen, farblosen Nadeln an.

Die folgende Tabelle gibt einen Überblick über die Ausbeuten in Abhängigkeit von der Ringgliederzahl bei den vom Cyclobutanon bis zum Cyclopentadecanon durchgeführten Ringerweiterungsreaktionen.

Tabelle II

| Ausgangsketon n n=Anzahl d.Ringgl. | mMol Phenyldiazomethan/mMol Keton | | Ausbeuten in % an phenylhomologen Ketonen n+1 | | n+2 |
|---|---|---|---|---|---|
| | in P.Ä. | in Ä. | in P.Ä. | in Ä. | in P.Ä. |
| 4 | 50/40 | | 15 | | - |
| 5 | 60/50 | | 25 | | 3 |
| 6 | 60/54 | 30/27 | 60 | 20 | 4 |
| 7 | 40/40 | 12/44 | 41 | 27 | 3 |
| 8 | 60/20 | 40/80 | 37 | 5,7 | 10 |
| | 30/25 | 70/100 | 40 | 7,9 | 8 |
| | | 40/42 | | 17 | |
| | | 25/20 | | 25,4 | |
| | | 30/20 | | 23 | |
| | | 30/15 | | 18,5 | |
| | | 40/20 | | 21 | |
| 9 | 30/21 | | 30 | | 4 |
| | 20/14 | 30/21 | 35 | 6 | 4 |
| 10 | 30/15 | | 30 | | 8 |
| | 15/11 | | 34 | | 6 |
| 11 | 15/12 | | 46 | | 7 |
| 12 | 30/20 | | 50 | | 8 |
| 13 | 20/15 | | 45 | | 3 |
| 15 | 30/20 | | 30 | | 10 |

Abbild. 2




Ausbeutekurve der Monophenylhomologen in Abhängigkeit von der Ringgliederzahl.

Eine gesonderte intracyclische Benzalierung der $\alpha$-Phenylcyclanone ergab folgende Ausbeuten:

Tabelle III

| $\alpha$-Phenylcyclanon n | mMol Phenyldiazomethan/mMol Keton | Ausbeuten in % an $\alpha,\alpha'$-Diphenylcyclanon (n + 1) |
|---|---|---|
| 7 | 20/10 | 6,75 |
| 8 | 10/5 | 8,2 |
| 9 | 20/7 | 10,1 |

Bemerkenswert bei Abbild. 2 ist das relativ flache Minimum der Ausbeuten beim Zehn- und Elfringketon im Gegensatz zur Homologisierung mit Diazomethan-Bortrifluoridätherat. Dieses Minimum zeigt sich ebenfalls bei der aluminiumchloridkatalysierten Umsetzung mit Diazoäthan [19)20)].

Die Darstellung von

α-Phenylcyclopentanon aus Cyclobutanon verläuft ausbeutemäßig nicht besonders vorteilhaft. Dies rührt z.T. daher, daß diese Verbindung äußerst oxydabel ist und bei der Aufarbeitung mit Luftsauerstoff zu Phenylpropionsäure oxydiert wird.

α-Phenylcyclohexanon ist aus Cyclopentanon in 25 %iger Ausbeute erhältlich. Der Vorteil dieser Methode gegenüber anderen Darstellungsverfahren liegt in seiner Einfachheit und relativ schnellen Durchführbarkeit.

α-Phenylcycloheptanon aus Cyclohexanon kommt mit 60 % Ausbeute bereits in Konkurrenz mit der methanolkatalysierten Reaktion.

α-Phenylcyclooctanon läßt sich aus Cycloheptanon in 41 %iger Ausbeute darstellen. Wird Cycloheptanon im Überschuß eingesetzt, dann beträgt die Ausbeute bezogen auf Phenyldiazomethan 45,3 %. Katalysiert man die Reaktion anstatt mit Aluminiumchlorid mit Bortrifluoridätherat, dann verläuft sie zwar sehr schnell (ca. 15 min.), liefert aber nur Ausbeuten bis zu 25 %, außerdem werden dann keine Mehrfachhomologen erhalten.

α- Phenylcyclononanon aus technischem Cyclooctanon entsteht in einer Ausbeute von 37 %.

α-Phenylcyclodecanon aus technischem, rektifiziertem Cyclononanon und α-Phenylcycloundecanon aus Cyclodecanon zeichnen sich in dieser Reihe durch ein Ausbeuteminimum aus, das aber immerhin noch bei 34 % liegt. In diesem Gebiet zeigt sich eindeutig die Überlegenheit des Petroläthers als Lösungsmittel.

Bei der Bildung des

α-Phenylcyclododecanons und α-Phenylcyclotridecanons findet wieder eine deutliche Ausbeutesteigerung auf 46 bzw. 50 % statt, um dann beim

α-Phenylcyclotetradecanon und α-Phenylcyclohexadecanon wieder auf 45 bzw. 30 % abzusinken.

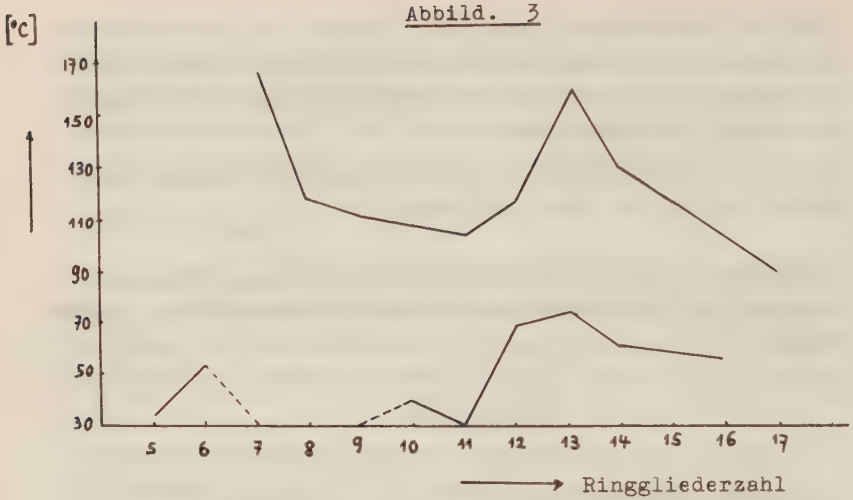
Die Schmelz- und Siedepunkte der erhaltenen α-Phenyl- und α,α'-Diphenylcyclanone sind in folgender Tabelle zusammengefaßt:

Tabelle IV

| α-Phenylcyclanone | Kp/0,01 | Fp | α,α'-Diphenyl-cyclanone | Fp |
|---|---|---|---|---|
| n = 5 | 100 | 36 | | |
| 6 | 85 | 52 | | |
| 7 | 95 | | n = 7 | 169 |
| 8 | 115 | | 8 | 118 |
| 9 | 106 | | 9 | 110 |
| 10 | 125 | 38 | 10 | 107 |
| 11 | 122 | | 11 | 102 |
| 12 | 132 | 67 | 12 | 114 |
| 13 | 145 | 73 | 13 | 159 |
| 14 | 150 | 58 | 14 | 128 |
| | | | 15 | 114 |
| 16 | | 55 | | 87 |

Der zu den obigen Zahlenwerten gehörende Gang der Schmelzpunkte zeichnet sich im Gebiet der mittleren Ringe durch gleich liegende Minima und Maxima aus. Auffallend ist das ausgeprägte Fp-Maximum des α,α'-Diphenylcyclotridecanons.

Abbild. 3



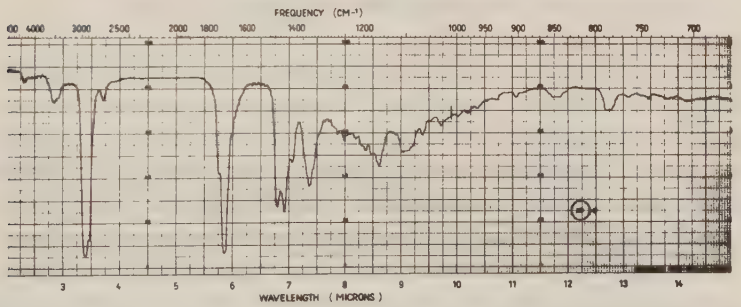

Schmelzpunkte der Mono- und Diphenylcyclanone in Abhängigkeit von der Ringgliederzahl.

C) Die Identifizierung der Phenylcyclanone

a) Die Entscheidung, ob eine Homologisierung eingetreten ist, läßt sich leicht anhand der IR-Spektren der erhaltenen Endprodukte treffen. Eine erfolgte Weiterhomologisierung kann jedoch von der Einfachhomologisierung IR-spektroskopisch nicht mehr ganz einfach unterschieden werden, da die IR-Spektren der $\alpha$-Phenyl- und $\alpha,\alpha'$-Diphenylcyclanone in ihren wesentlichen Grundzügen einander sehr ähnlich sind. Als Beispiele seien im Folgenden die IR-Spektren des Cyclodecanons, des $\alpha$-Phenylcyclodecanons und des $\alpha,\alpha'$-Diphenylcyclodecanons herausgegriffen. Die $\alpha$-Phenylcyclanone zeigen ganz allgemein ausgeprägte Phenylbanden bei 690-750 $cm^{-1}$, sowie oft das für die Anwesenheit von Phenylresten charakteristische Fünffingerbandensystem zwischen 1700 und 2000 $cm^{-1}$ (besonders deutlich bei den Diphenylcyclanonen, vgl. z.B. S. 20). Eine aromatische CH-Valenzschwingung liegt bei 3030 $cm^{-1}$. Die ebenfalls charakteristischen Aromatenbanden bei 1500 und 1600 $cm^{-1}$ sind Ausdruck einer Re-

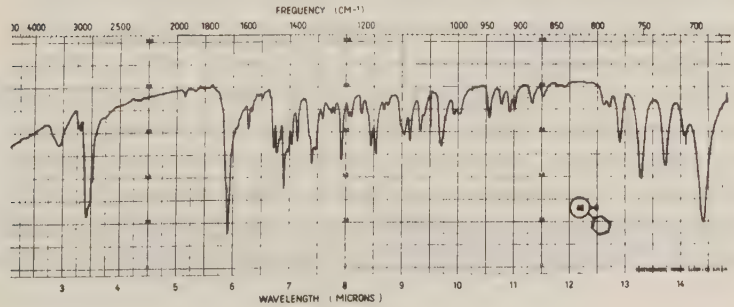
sonanzaufspaltung der -C≡C-Valenzschwingungen im Benzolkern. Sehr deutlich kommt eine Bande zum Ausdruck, die herrührt von den Methylengruppen der Cycloalkanonkomponente; es sind die aliphatischen CH-Valenzschwingungen zwischen 2850 und 3000 $cm^{-1}$. Ein weiteres Charakteristikum für den aliphatischen Anteil sind die Banden zwischen 1480 und 1430 $cm^{-1}$, sowie zwischen 1380 und 1330 $cm^{-1}$ als Ausdruck der aliphatischen Deformationsschwingungen der Methylengruppen. Eine scharfe Bande bei 1700 $cm^{-1}$ ist kennzeichnend für die nicht-konjugierte Carbonylgruppe.
Bei den Diphenylcyclanonen tritt im Vergleich zu den Monocyclanonen der aliphatische Bandenanteil etwas zurück.

Abbild. 4



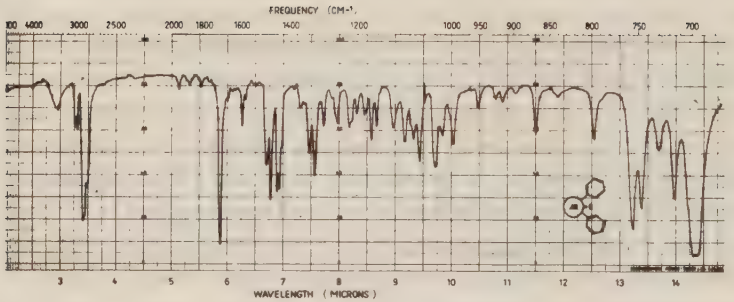

IR-Spektrum von Cyclodecanon

Abbild. 5




IR-Spektrum von $\alpha$ -Phenylcyclodecanon in KBr

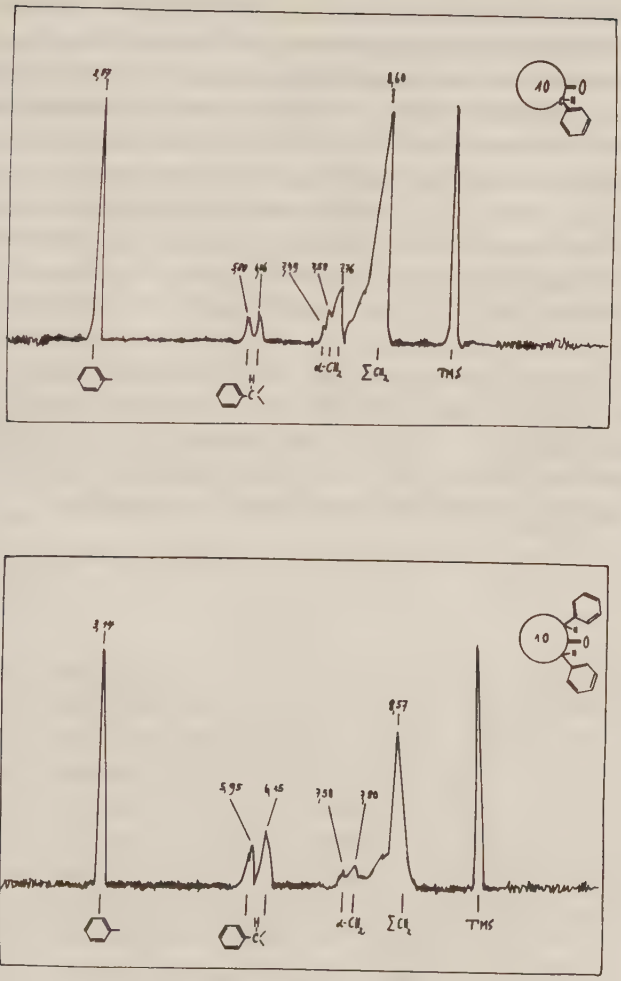
Abbild. 6




IR-Spektrum von $\alpha,\alpha'$-Diphenylcyclodecanon in KBr

Bei der Homologisierung der Monophenylcyclanone zu den Diphenylcyclanonen mußte noch entschieden werden, an welcher Stelle der Eintritt des zweiten Benzalrestes erfolgt. Theoretisch bestehen zwei Möglichkeiten, nämlich entweder eine Einschiebung zwischen der Carbonylgruppe und der benachbarten noch nicht substituierten Methylengruppe zum $\alpha,\alpha'$-Diphenylcyclanon oder aber eine Insertion zwischen Carbonylgruppe und Benzalrest auf der bereits substituierten Seite zum $\alpha,\beta$ -Diphenylcyclanon. Obwohl schon aus sterischen Gründen eine bezüglich der Carbonylgruppe symmetrische Verteilung zu erwarten war, wurde versucht, diese Frage zu lösen. So brachte mehrfaches Umkristallisieren der Diphenylcyclanone keinerlei Schmelzpunktsänderung, was bei Vorliegen der reinen Komponenten (also $\alpha,\alpha'$ - bzw. $\alpha,\beta$ -Diphenylcyclanon) auch der Fall sein mußte. Hätte ein Gemisch beider vorgelegen, dann müßte sich schließlich eine Komponente angereichert und damit den Schmelzpunkt verändert haben. Da dieser jedoch konstant blieb, schied die letzte Alternative aus, und die Entscheidung mußte zwischen einem $\alpha,\alpha'$-Diphenyl- und einem $\alpha,\beta$-Diphenylprodukt getroffen werden. Mit Hilfe der Kernresonanzspektren des

Abbild. 7



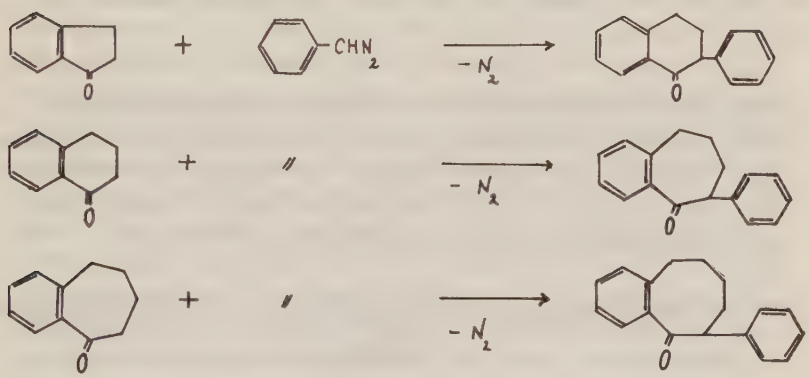

Kernresonanzspektren von α -Phenyl- und α,α' -Diphenyl-cyclodecanon in $CCl_4$ bei 56,4 MHz und TMS als Standard

Monophenylcyclodecanons und des Diphenylcyclodecanons ließ sich die Frage zugunsten der ersten Annahme entscheiden.

b) Von höherem nach tieferem Feld analysiert, liegen in den beiden NMR-Spektren der Abbild. 7 bei 8.60 bzw. 8.57 τ die starken Signale der Methylenwasserstoffe des Ringes. Es folgt dann beim α-Phenylcyclodecanon ein Triplett als Ausdruck der α-H-Atome neben der Carbonylgruppe und weiter nach tieferem Feld bei 6.06 bzw. 5.80 τ das aufgespaltene Resonanzsignal des Benzalwasserstoffes und schließlich bei 2.87 τ das scharfe Signal des Phenylrestes. Im α,α'-Diphenylcyclodecanon-Spektrum sind die Signale der α-Methylenwasserstoffe stark abgeschwächt, während die beiden Signale der Benzalprotonen bei 6.15 und 5.95 τ in ihrer relativen Intensität verstärkt sind, d.h. die Anordnung der Phenylreste in Bezug auf die Carbonylgruppe ist symmetrisch und ein α,β-Diphenylcyclanon auf Grund dieser Fakten ausgeschlossen. In beiden Spektren sind die Protonensignale bei 6.06 bzw. 6.15τ äquatorialständigem, die Protonensignale bei 5.80 bzw. 5.95τ axialständigem Wasserstoff zuzuordnen.

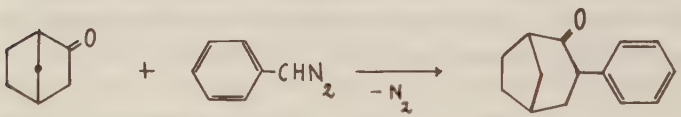
## 3. Zur Reaktion des Phenyldiazomethans mit substituierten Cycloalkanonen

Nachdem sich die Homologisierung der Cycloalkanone mit Phenyldiazomethan bei praktisch sämtlichen Ringen verifizieren ließ und außerdem die optimalen Arbeitsbedingungen ermittelt waren, wurde untersucht, inwiewet Benzocyclanone vom Typ des Indanon-(1), des Tetralon-(1) und des Benzosuberon-(1) als quasi $\alpha,\beta$-ungesättigte Ketone einer Homologisierungsreaktion zugänglich sind:




Das beim Indanon-(1) im Falle eines Erhaltes der Konjugation zu erwartende 2-Phenyl-tetralon-(1) ist auf anderem Wege nicht ganz einfach darzustellen. Die Verbindung wurde in 40 %iger Ausbeute isoliert und zeigte die in der Literatur angegebenen physikalischen Charakteristika. So u.a. im IR-Spektrum eine scharfe Carbonylbande bei 1675 $cm^{-1}$ als eindeutiger Ausdruck einer bestehenden Konjugation zum ankondensierten Benzolkern. Außerdem sind die typischen Aromatenbanden bei 3030 $cm^{-1}$, 1600 $cm^{-1}$ und 690-770 $cm^{-1}$ (Valenz-, Ring- und Waggingschwingungen) im Vergleich zum Indanon-(1) intensiviert. Das UV-Spektrum zeigt das für Acetophenon charakteristische Absorptionsmaximum bei 250 mμ. Tetralon-(1) und Benzosuberon-(1) wurden mit 40 bzw. 30 %iger Ausbeute in die jeweils höheren phenylierten Homologen übergeführt. Die Verbindungen fielen als viskose Öle an

und erwiesen sich auf Grund der IR- und UV-Spektren ebenfalls als konjugiert. Das 2-Phenyl-7,8-benzocyclooctanon-(1) ist in der Lit. noch nicht beschrieben. Vom 2-Phenyl-6,7-benzocycloheptanon ist nur das Isomere mit β-ständigem Phenylrest bekannt [21].
Norcampher ließ sich mit 25 %iger Ausbeute zum Homophenylderivat umsetzen:




Dabei dürfte aus energetischen Gründen die Einschiebung nicht zwischen Brückenkopf und Carbonylgruppe erfolgt sein. Diese Annahme wird gestützt durch das Fehlen der Keto-α-$CH_2$-Bande bei 1420 $cm^{-1}$, d.h. die Carbonylgruppe liegt zwischen dem Brückenkopf und dem eingeführten Benzalrest.

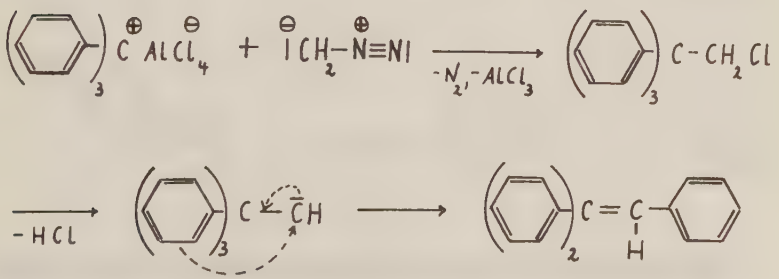
4. Zur Reaktion des Phenyldiazomethans mit heterocyclischen Ketonen

Der Versuch, heterocyclische Fünfringe mit Carbonylfunktionen wie Dimethylparabansäure, Tetramethylsuccinimid, N-Methylpyrrolidon und γ-Butyrolacton mit Phenyldiazomethan zu erweitern, brachte nicht den gewünschten Erfolg. Tetramethylsuccinimid wurde lediglich am Stickstoff benzyliert. Es ist sehr wahrscheinlich, daß bei diesen Verbindungen die Carbeniumlücke der aufpolarisierten Ketogruppe durch das freie Elektronenpaar des vicinalen Heteroatoms blockiert wird und dadurch stark an Elektrophilie einbüßt. Damit wären ganz generell Lactone, Lactame, Imide und Ureide einer Homologisierungsreaktion mit Phenyldiazomethan nicht zugänglich. Befinden sich dagegen zwischen Carbonylgruppe und alkylsubstituiertem Heteroatom eine oder mehrere Methylengruppen, dann ist, wie später eingehender beschrieben wird, eine Homologisierung wieder realisierbar. Der

Alkylsubstituent am Heteroatom dürfte dabei sogar die aufpolarisierte Carbonylgruppe durch eine Wasserstoffbrücke in der für die Homologisierung günstigen Stellung unterstützend fixieren. Die mit guten Ausbeuten verlaufende intracyclische Benzalierung des N-Methyl-piperidon-(4) würde für diese Annahme sprechen.

5. Zur Reaktion des Phenyldiazomethans mit Carbeniumionen

Da die Cycloalkanonhomologisierung mit Diazoalkanen ein reaktives und einigermaßen stabilisiertes Carbeniumzentrum voraussetzt, lag es nahe, diese Reaktion auf reine, jedoch ebenfalls durch anionische Komplexbildung stabilisierte Carbeniumionen zu übertragen. Als besonders geeignet für eine derartige Umsetzung boten sich die mehrfach arylsubstituierten Chlormethanderivate, speziell das Tritylchlorid an, das in Verbindung mit Aluminiumchlorid mit einiger Sicherheit die Bildung eines negativen Tetrachlorokomplexes und seines positiven Antagonisten, das Tritylkation, erwarten ließ. Ein orientierender Versuch erfolgte zunächst mit Diazomethan. Die tatsächlich gebildete homologe Chlorverbindung, das 1,1,1-Triphenylchloräthan, ließ sich leicht mit Pyridin dehydrohalogenieren und unter Anionotropie eines Phenylrestes zum Triphenyläthylen stabilisieren:

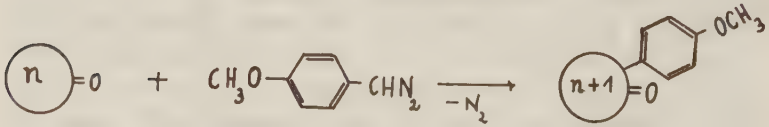


Analog konntemit Phenyldiazomethan das Tetraphenyläthylen dargestellt werden. Die zur selben Zeit in den U.S.A. von H.W. W h i t l o c k [22] am Tritylperchlorat, einem praktisch reinen Carbeniumionendonator, durchgeführten Homo-

logisierungsversuche erbrachten dieselben Ergebnisse. Die Ausbeuten an Tetraphenyläthylen lagen mit 6 % sogar noch etwas niedriger als bei der aluminiumchloridkatalysierten Umsetzung (10 %).

6. Zur Reaktion des para-Methoxyphenyldiazomethans mit cycloaliphatischen Ketonen

Das para-Methoxyphenyldiazomethan, das sich am zweckmäßigsten aus Anisaldazin darstellen läßt, besitzt zwar durch die Elektronen-abgebende Methoxygruppe ein im Vergleich zum Phenyldiazomethan verstärkt basisches Zentrum am $\alpha$-C-Atom, neigt aber auf Grund dieser Eigenschaft zu einer gleichfalls erhöhten intermolekularen Reaktionsbereitschaft, d.h. zu gesteigerter Zersetzlichkeit unter Azinbildung. Da diese Diazoverbindung nicht mehr im gewünschten Umfange in unpolaren Agentien löslich ist, man also mit sehr niedrigen Molaritäten oder unter Ätherzusatz arbeiten muß, entfallen hier z.T. die beim Phenyldiazomethan erarbeiteten Vorteile. Dennoch gelang es, das 2-(4'-Methoxyphenyl)-cyclohexanon aus Cyclopentanon in 25 %iger, das 2-(4'-Methoxyphenyl)-cycloheptanon aus Cyclohexanon in 30 %iger, das 2-(4'-Methoxyphenyl)-cyclooctanon aus Cycloheptanon in 25 %iger und das 2-(4'-Methoxyphenyl)-cyclononanon aus Cyclooctanon in 20 %iger Ausbeute darzustellen:




7. Zur Reaktion des Diphenyldiazomethans mit Cycloalkanonen

Versuche, das Diphenyldiazomethan mit cycloaliphatischen Ketonen im Sinne einer Homologisierung umzusetzen, zeigten nur beim Cyclohexanon ein eindeutiges Ergebnis. Die Reaktion wurde wie üblich bei $0^{\circ}$ unter Aluminiumchloridkata-

lyse bei allerdings stark erhöhtem Ätherzusatz durchgeführt. Die Reaktionsdauer betrug unter diesen Bedingungen 24 Stunden. Molekulargewicht, Analyse und IR-Spektrum der erhaltenen Verbindung entsprachen den Eigenschaften des erwarteten $\alpha,\alpha$-Diphenylcycloheptanons. Der Schmelzpunkt war mit dem Literaturschmelzpunkt, der auf anderem Wege dargestellten Verbindung identisch. Cycloheptanon und Cyclooctanon gaben keine einheitlichen Produkte.

8. Zur Reaktion des Styryldiazomethans

Das Styryldiazomethan, ein noch nicht beschriebenes Vinyloges des Phenyldiazomethans, das analog den bereits angeführten Aryldiazoalkanen mit Quecksilberoxid aus dem entsprechenden Hydrazon erhalten werden kann, ist wie das para-Methoxyphenyldiazomethan bevorzugt nur in polaren Lösungsmitteln löslich und darüberhinaus sehr zersetzlich. Katalysierte Umsetzungen mit Aldehyden führten nicht zu den erwarteten $\beta,\gamma$-ungesättigten Ketonen. Ebenso führten Homologisierungsversuche nicht zu den theoretisch möglichen $\alpha$-Styrylketonen. Die bevorzugte Ausweichreaktion scheint bei dieser Verbindung einmal in der Azinbildung und zum andern, ähnlich dem Vinyldiazomethan, in einer intramolekularen Ringschlußreaktion zum Pyrazolderivat zu bestehen.

Die auf Seite 23 bis 27 mit Phenyldiazomethan, para-Methoxyphenyldiazomethan und Diphenyldiazomethan dargestellten Verbindungen sind in folgender Tabelle zusammengefaßt:

Tabelle V

| Ausgangsketon | Diazoverbind. | Homolog. Produkt | Ausbeute % |
|---|---|---|---|
| Indanon-(1) | Phenyldiazomethan | α-Phenyltetralon-(1) | 40 |
| Tetralon-(1) | " | α-Phenylbenzosuberon-(1) | 40 |
| Benzosuberon-(1) | " | α-Phenylbenzocyclooctanon-(1) | 30 |
| Cyclopentanon | p-Methoxyphenyldiazomethan | 2-(4'-Methoxyphenyl)-cyclohexanon | 25 |
| Cyclohexanon | " | 2-(4'-Methoxyphenyl)-cycloheptanon | 30 |
| Cycloheptanon | " | 2-(4'-Methoxyphenyl)-cyclooctanon | 25 |
| Cyclooctanon | " | 2-(4'-Methoxyphenyl)-cyclononanon | 20 |
| Cyclohexanon | Diphenyldiazomethan | 2,2-Diphenylcycloheptanon | 10 |

## III. Die lewissäurenkatalysierte Ketonisierung von Aldehyden mit Phenyldiazomethan und rein aliphatischen Diazoalkanen

Im allgemeinen reagiert Diazomethan mit Aldehyden zu einem Gemisch des Methylketones und eines 1,2-Epoxydes [22]. Diazoäthan und Diazopropan dagegen geben mit aliphatischen [23] und aromatischen Aldehyden fast ausschließlich Ketone. Aromatische Aldehyde mit elektronenabziehenden Substituenten am Ring, wie z.B. o-Nitrobenzaldehyd, setzen sich in kurzer Zeit fast vollständig im wesentlichen zu Epoxyden um [24], dagegen müssen die Reaktionen von aromatischen Aldehyden mit elektronenabgebenden Substituenten (p-Methoxybenzaldehyd, p-Tolualdehyd) mit Methanol katalysiert werden [25].

Der Gedanke, Aldehyd-Diazoalkan-Reaktionen mit Aluminiumchlorid zu katalysieren, war naheliegend, weil sich zum einen gezeigt hatte, daß bei der katalysierten Ketonhomologisierung praktisch keine Epoxyde auftreten, zum andern erschien es möglich, Umsetzungen, die bei den hochaktiven Diazoalkanen bereits eine Methanolkatalyse erfordern, damit auch auf das wesentlich reaktionsträgere Phenyldiazomethan zu übertragen. Auf Grund dieser Überlegungen wurden die in Tabelle VI aufgeführten Aldehyde unter Aluminiumchloridkatalyse in Petroläther-Äther-Gemischen als Lösungsmittel zu Methyl- bzw. Benzylketonen umgesetzt. Gearbeitet wurde dabei mit einem Molverhältnis: Diazoverbindung/Keton wie 60/50. Diese Methode dürfte zur bequemen Darstellung bestimmter Benzylketone bzw. substituierter Desoxybenzoine in vielen Fällen von Brauchbarkeit sein.

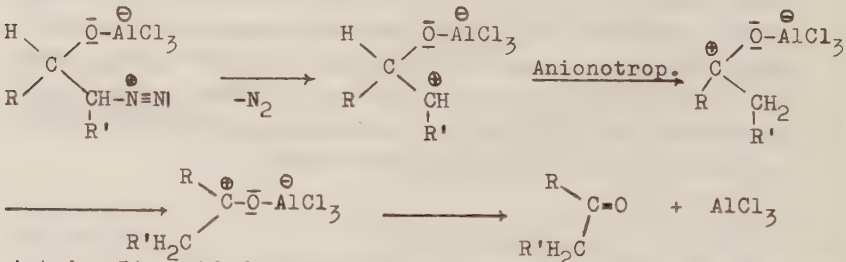
Tabelle VI

$$RCHO + R'CHN_2 \longrightarrow RCOCH_2R'$$

| Aldehyd R= | Diazoverbindung R'= | % Keton $RCOCH_2R'$ |
|---|---|---|
| $CH_3$ | $C_6H_5$ | 60 |
| $C_6H_5$ | H | 45 +) |
| $C_6H_5CH_2$ | $CH_3$ | 68 |
| $C_6H_5CH_2$ | $C_6H_5$ | 40 |
| p-$CH_3O$-$C_6H_4$ | $C_6H_5$ | 40 |
| p-$(CH_3)_2CH$-$C_6H_5$ | $C_6H_5$ | 40 |
| $C_6H_5$ | $C_6H_5$ | 51 |
| $\gamma$-$C_5H_4N$ | $C_6H_5$ | 50 |

+) + 15 % $C_6H_5CH_2COCH_3$. Das Ketongemisch wurde gaschromatographisch mit Hilfe authentischer Vergleichssubstanzen bestimmt.

Im Reaktionsablauf:

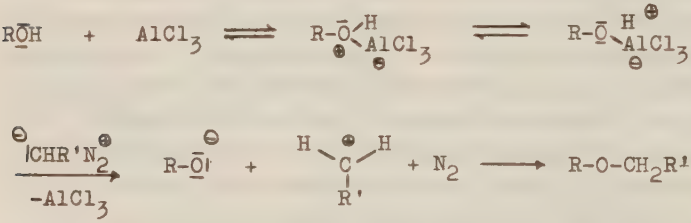



ist der Ringschluß zum Epoxyd erschwert, da der an die Lewissäure gebundene Sauerstoff wesentlich weniger nukleophil ist als ein ungebundener "Alkoholat"-Sauerstoff, wie er bei der nicht-katalysierten oder schwach-katalysierten Reaktion auftritt [26].

## IV. Die lewissäurenkatalysierte Verätherung von Alkoholen mit Phenyldiazomethan und rein aliphatischen Diazoalkanen

Eine Methode zur Methylierung empfindlicher oder kostbarer Alkohole fand H. Meerwein [27] im Zusammenhang mit seinen Untersuchungen über "Eigenschaftsänderungen chemischer Verbindungen durch Komplexbildung" in der Acidifizierung der Alkohole im wesentlichen durch Komplexbildung mit Metallalkoholaten und anschließender Umsetzung mit Diazomethan. Eine universellere Methode der Alkoholmethylierung mit Diazomethan fanden E. Müller und Mitarbb. [4] in der mit Bortrifluoridätherat katalysierten Reaktion, die ohne weiteres in Äther oder Methylenchlorid durchgeführt werden kann. Die katalysierende Eigenschaft des Bortrifluoridätherates ist umso bemerkenswerter als diese Verbindung allein Diazomethan quantitativ zu Polymethylen und Stickstoff [28] zersetzt. In Gegenwart von Alkohol jedoch überwiegt weitaus der katalysierende Effekt; die Polymethylenbildung geht stark zurück und beginnt erst dann wieder in Erscheinung zu treten, sobald der Diazomethangehalt im Reaktionsmedium stöchiometrisch stark überwiegt, bzw. keine Möglichkeit zur Weiterreaktion mehr besteht. Die Ausbeuten nach dieser Methode sind sehr befriedigend. Sie liegen bei einwertigen, sterisch nicht gehinderten Alkoholen zwischen 70 und 80 %, bei zweiwertigen Alkoholen, wie den $\alpha,\omega$-Diolen des Propans bis Hexans zwischen 60 und 70 % [4].
Die Suche nach weiteren Katalysatoren wurde intensiviert, als sich auf dem Gebiet der katalysierten Cycloalkanonhomologisierung, bei der sich Bortrifluoridätherat ebenfalls bewährte, herausstellte, daß dieses bei der Umsetzung mit Diazoäthan versagte und außerdem Mehrfachhomologisierungen mit Diazomethan bei mittleren Ringen infolge Polymethylenbildung nicht durchführbar waren [29]. Bekanntlich lassen sich auch Alkohole mit Diazoäthan unter Bortrifluoridkatalyse nicht besonders gut verätherm [4]. Im wasserfreien Aluminiumchlorid fand man schließlich den für die angeführ-

ten Probleme bisher idealsten Katalysator. Da es im Reaktionsverlauf praktisch nie zu einer Polymethylenbildung führt, lag es nahe, zu untersuchen, inwieweit sich seine katalytische Aktivität bei der Alkoholverätherung bewährt. Die Resultate waren positiv, und selbst das sonst so reaktionsträge Phenyldiazomethan konnte auf diese Weise mit Alkoholen zur Umsetzung gebracht werden.
Der Reaktionsmechanismus dürfte dem der bortrifluoridkatalysierten Reaktion analog sein:



Anlagerung des Aluminiumchlorids an den Alkohol zum Oxoniumkomplex. Abspaltung eines Protons und dessen nicht-reversible elektrophile Addition an den Carbeniatkohlenstoff der Diazoverbindung. Abspaltung des molekular präformierten Stickstoffs. Schließlich Verknüpfung der Alkoholatkomponente mit dem Carbeniumrest zum betreffenden Äther.

Lewissäuren-katalysierte Verätherungen von Alkohlen mit Phenyldiazomethan wurden bisher noch nicht beschrieben. Um die auf diese Weise dargestellten Äther gaschromatographisch sicher und schnell identifizieren zu können und gleichzeitig die Ausbeuten zu bestimmen, wurden Kreuzversuche durchgeführt dergestalt, daß der mit Phenyldiazomethan und einem Alkohol erhaltene Äther andererseits aus der dem betreffenden Alkohol zugrunde liegenden Diazoverbindung und Benzylalkohol hergestellt wurde, d.h. Phenyldiazomethan und Methanol, bzw. Diazomethan und Benzylalkohol lieferten jeweils Benzylmethyläther. Die auf diese Weise bestimmten Paare sind in Tabelle VII und VIII zusammengefaßt.

Tabelle VII

Verätherungen von Alkoholen mit Phenyldiazomethan

| Alkohol | mMol $C_7H_6N_2$/mMol ROH | Ausb. an Benzyl-äther (%) |
|---|---|---|
| $CH_3OH$ | 37,5 / 156 | 47 |
| $C_2H_5OH$ | 37,5 / 108 | 44 |
| $C_3H_7OH$ | 37,5 / 105 | 41 |
| $C_4H_9OH$ | 37,5 / 105 | 32 |
| $(CH_3)_2CHOH$ | 37,5 / 105 | 19 |
| $(CH_3)_2CHCH_2OH$ | 37,5 / 105 | 12 |

Als Lösungsmittel diente jeweils Petroläther

Tabelle VIII

Verätherung von Benzylalkohol mit Diazoalkanen

| Diazoalkan | mMol Diazoalkan/ mMol Benzylalkohol | Ausbeute an Benzyläther (%) | Lös-Mitt. |
|---|---|---|---|
| $CH_2N_2$ | 23,5 / 37,9 | 60 | Äther |
| $CH_3CHN_2$ | 40 / 50 | 45 | " |
| $C_2H_5CHN_2$ | 40 / 50 | 43 | " |
| $C_3H_7CHN_2$ | 40 / 50 | 32 | " |
| $(CH_3)_2CN_2$ | 20 / 50 | 21 | Toluol |
| $(CH_3)_2CHCHN_2$ | 40 /50 | 24 | Äther |

In nachstehender Tabelle sind die im präparativen Maßstab durchgeführten Verätherungen mit Aluminiumchlorid und vergleichsweisen Angaben mit Bortrifluorid zusammengestellt.

Tabelle IX

| Alkohol | Diazoalkan | mMol ROH/ mMol $RCHN_2$ | Katalysator | Ätherausbeute (%) |
|---|---|---|---|---|
| Benzylalkohol | $(CH_3)_2CHCHN_2$ | 50 / 60 | $BF_3$ | 49 |
| " | " | 50 / 60 | $AlCl_3$ | 50 |
| Isobutanol | $C_7H_6N_2$ | 50 / 65 | $BF_3$ | 40 |
| " | " | 50/ 65 | $AlCl_3$ | 41 |

## V. Über Anwendungsmöglichkeiten des Phenyldiazomethans zur Darstellung pharmakologisch aktiver Verbindungen

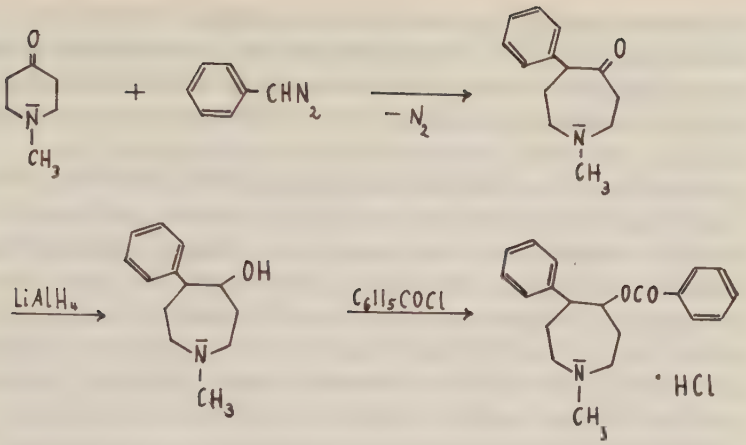
Die Einführung eines Benzylrestes in physiologisch bereits aktive Grundsubstanzen vermag deren Wirkung völlig zu verändern oder aber zumindest stark abzuwandeln. So figuriert Nicotinsäurebenzylester als Antirheumaticum, Benzylmorphin als Antitussivum und Benzyltrialkylammoniumhalogenid als Bacteriostaticum. Eine außerordentliche Wirkungssteigerung gegenüber der Ausgangsverbindung zeigen das Benzylpenicillin und das Benzylpyramidon. Diese Ester und Äther des Benzylalkohols ließen sich grundsätzlich sehr schonend auch mit Phenyldiazomethan herstellen, was besonders bei hochempfindlichen Naturstoffen von Vorteil sein könnte.

Außer zur Veresterung, Verätherung und Ketonisierung von Aldehyden läßt sich das Phenyldiazomethan, wie bereits beschrieben, sehr brauchbar zur Homologisierung cycloaliphatischer Ketone einsetzen. Pharmakologisch wirken aliphatische und arylaliphatische Ketone hypnotisch wie die entsprechenden sekundären Alkohole. In cyclischer Bindung üben sie die verschiedensten Effekte aus. So wirkt Kampher kreislaufaktivierend, Dihydromorphinon analgetisch, Chlorcyclanon hypothermisch, Thujon psychotrop, Testosteron und Progesteron hormonal. Auf Grund ihres Dipolcharakters ist die Carbonylgruppe als reaktive Gruppe für Wirkstoff-Rezeptorbindungen prädestiniert. Die heute als Arbeitshypothese anerkannte Rezeptortheorie nimmt an, daß der Wirkungsmechanismus der strukturspezifischen Wirkstoffe auf der Bindung an reaktive Stellen am Wirkungsort beruht. Diese von Ehrlich als Rezeptoren bezeichneten Reaktionsstellen liegen an der Oberfläche der Fermentmakromoleküle sowie an und in bestimmten Erfolgszellen der Gewebe und Organe. Da sie proteinartiger Natur sind, kommt ihnen ein bestimmter räumlicher Bau zu, der durch die optisch aktiven Aminosäuren als Bausteine, durch ihre Verbindung zum Makromolekül und durch deren Anordnung zu bestimmten Eiweißstrukturen

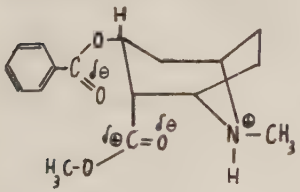
(α -Helixspirale, globuläre Proteine, Faserproteine usw.) bedingt ist. Zu diesen spezifischen Raumstrukturen muß ein Wirkstoff in sterischer und elektronischer Hinsicht passen, damit er sich möglichst eng anlagern und verbinden kann.

a) Potentielle Lokalanästhetica (Cocainanaloga)

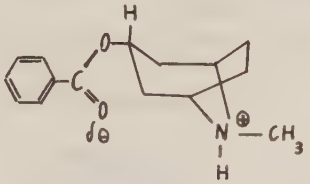
Bei den Lokalanästhetica-Molekülen sind als gemeinsame Strukturmerkmale ein relativ stark lipophiler (Phenylrest) und ein hydrophiler Teil (Ammoniumrest) vorhanden. Diese Teile sind durch eine Zwischenkette, die auch die Form eines aliphatischen Ringes haben kann, miteinander verbunden. In den Benzoesäureestern sind die Carbonyl- und die aliphatische Stickstoffgruppe in einem Abstand von ca. 7 Å angeordnet. Derartig gebaute Moleküle erfordern als Rezeptor eine Struktur, welche in der Lage ist, Van der Waals' sche Bindungen zu den lipophilen Bezirken des Anästheticums, also zum Phenylrest, Dipol-Dipol-Bindungen zur Carbonylgruppe und elektrostatische Bindungen zur Ammoniumgruppierung zu betätigen, d.h. Substituenten dürfen weder die Molekülgröße und -form noch die vorteilhafte Elektronenverteilung wesentlich verändern.
Ausgehend also von der Tatsache, daß benzoylierte Aminole oder Cyclaminole starke anästhetische Eigenschaften aufweisen, wenn der Stickstoff und die Benzoylgruppe annähernd dieselbe reaktive Stellung zueinander einnehmen wie im Kokain und Tropakokain, wurde versucht, ähnliche Verbindungen herzustellen, zumal siebengliedrige Ali- und Heterocyclen in jüngerer Zeit immer mehr an pharmakologischem Interesse gewinnen. So sind die bekanntesten Vertreter in der Heterocyclenreihe das Ataracticum Librium (Roche) sowie das Analgeticum Homodolantin oder Zactan (Wyeth).
Aus der zuletzt genannten Verbindungsklasse wurde ausgehend vom N-Methylpiperidon-(4) folgender substituierter siebengliedriger Heterocyclus dargestellt:




Das erhaltene Ethoheptazinderivat besitzt die pharmakophoren Gruppen des Kokains und dürfte den sterischen Erfordernissen eines Anästheticums genügen.
Da bei der Reduktion der cyclischen Ketobase zwei stereoisomere Alkohole entstehen, müßte man annehmen, daß das Endprodukt in stereochemischer Hinsicht nicht einheitlich ist. Die Verbindung zeigt jedoch auch nach mehrmaligem Umkristallisieren einen scharfen unveränderlichen Schmelzpunkt, so daß man mit großer Wahrscheinlichkeit annehmen kann, daß bevorzugt das eine Isomere angefallen ist.
Im Folgenden sei zur Veranschaulichung der räumliche Aufbau des (-)-Kokains und des anästhetisch ebenfalls hochaktiven Tropakokains angeführt:



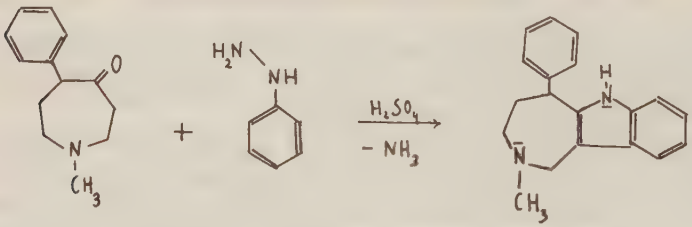
(-)-Kokain



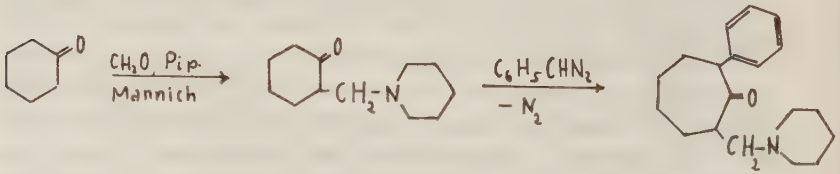
Tropakokain

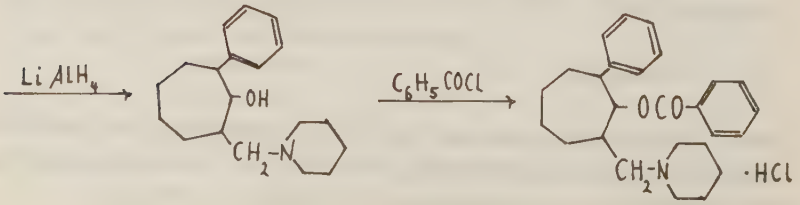
Damit ließe sich, wenn man von der pharmakologisch praktisch irrelevanten $\alpha,\alpha'$-Verbrückung absieht, die oben dargestellte Verbindung als ein homo-Phenyltropakokain auffassen.

Die erste Homologisierung eines Piperidons beschreibt Shiro' Morosawa [30]. Er überführte mit Nitrosomethylurethan nach dem in situ-Verfahren N-Benzylpiperidon-(4) in das 1-Benzyl-1-azacycloheptanon-(4). Die Ausbeute betrug 37,8 %. Bei der noch nicht beschriebenen Homologisierung des N-Methylpiperidon-(4) mit Phenyldiazomethan zum 1-Methyl-1-aza-4-phenyl-cycloheptanon-(5) erhält man das Produkt unter Aluminiumchlorid-Katalyse in 40 %iger, unter Methanol-Katalyse in 60 %iger Ausbeute. Die Verbindung fällt als gelbes, nach mehrmaliger Destillation jedoch farbloser werdendes Öl vom Kp $129^{\circ}/0{,}01$ Torr an. Sie läßt sich nach Art der Fischerschen Indolsynthese mit Phenylhydrazin in ein cyclisch substituiertes Tryptaminderivat überführen:




Eine ähnliche anästhesiophore Anordnung wie bei dem voranstehend beschriebenen Benzoesäureester des Azacycloheptanolderivates läßt sich bei einem siebengliedrigen Cycloaliphaten auch mit extracyclischem Stickstoff erreichen:



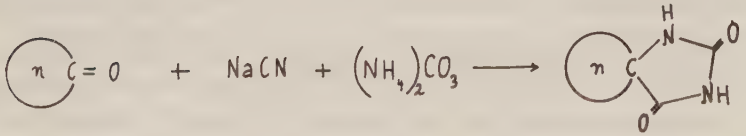



Es ist bekannt, daß beispielsweise der Benzoesäureester des N-Piperidino-methylcyclohexanols [31], also rein formal das Debenzalierungsprodukt der vorstehend angeführten Verbindung, starke anästhetische Eigenschaften zeigt.

b) Potentielle Sedativa (Morphinanaloga)

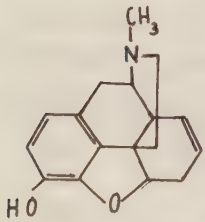
Zur Überführung der Cycloalkanone in stabile, hochschmelzende Verbindungen, sowie zur Untersuchung der Reaktivität der Carbonylgruppe bezüglich nukleophiler Agentien wurden die entsprechenden Hydantoinderivate unter denselben thermischen Bedingungen dargestellt. Es zeigte sich, daß die Hydantoinbildungstendenz der Homologisierungsmöglichkeit der betreffenden Ketoverbindung, bzw. der Ketonisierungsmöglichkeit des betreffenden Aldehydes annähernd proportional war.
Es wurden folgende Hydantoine dargestellt:

Tabelle X

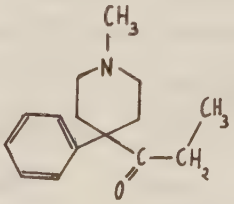


| Ausgangsketon | Hydantoinausb.(%) | Ausgangsketon | Hydantoinausb. |
|---|---|---|---|
| Cyclohexanon | 50 | Benzosuberon | 10 |
| Cycloheptanon | 40 | Norcampher | 20 |
| Cyclooctanon | 15 | 1-Methyl-1-aza-4-phenyl-cycloheptan-on-(5) | 25 |
| α-Phenyl-cycloheptanon | 10 | γ-Pyridin-aldehyd | 40 |
| Tetralon-(1) | 10 | Benzaldehyd | 40 |
| α-Phenyl-cyclooctanon | 10 | | |

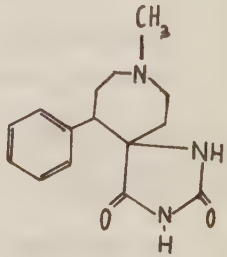
Hydantoine sind formal die Lactame der Ureidoessigsäure oder die Decarbonylierungsprodukte der antagonistisch wirkenden Barbitursäure. Sie lassen sich nach der Bucherer-Reaktion aus Ketonen oder Aldehyden mit Natriumcycanid und Ammoniumcarbonat herstellen.
Pharmakologische Studien am 5,5-Diphenylhydantoin Dilantin (Roche), am 5-Äthyl-5-phenylhydantoin Nirvanol (Roche) und an spirocyclischen 5,5-Penta-, 5,5-Hexa- und 5,5-Heptamethylenhydantoinen ergaben bei Versuchstier und Mensch medullär-hemmende, sowie encephalo-depressorische Eigenschaften, so daß diese Verbindungen zur Behandlung leichterer und schwerer epileptischer Zustände eingesetzt werden konnten.[32)]
Ein gewisses pharmakologisches Interesse dürfte das Hydantoin des auf der vorhergehenden Seite angeführten 1-Methyl-1-aza-4-phenyl-cycloheptanon-(5) besitzen. Rein formal haben wir wie beim Morphin eine N-Methylgruppierung, in 5-Stellung dazu eine Sauerstoffunktion und in 4-Stellung zum Stickstoff die Verknüpfung mit einem Phenylrest. Eine Strukturverwandtschaft besteht außerdem zum Cliradon (Ciba), das dem Morphin in analgetischer Hinsicht gleichwertig ist, jedoch ebenfalls Sucht erregt. Das Cliradon seinerseits führt über zu den Dolantinderivaten.




Morphin



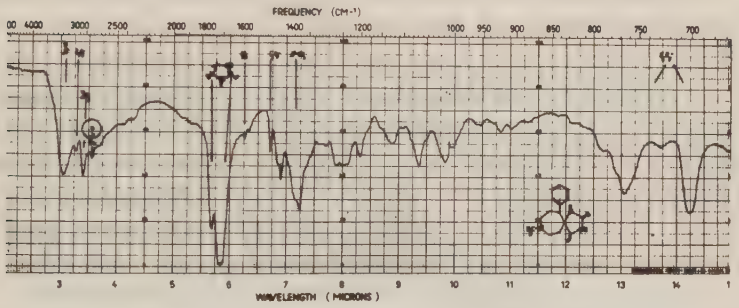

Cliradon




5,5-(2-phenyl-5-N-methyl)-Aza-hexamethylen-hydantoin

Bei Morphinanlogen, die nicht mehr die Mehrfachverbrückungen des Morphins aufweisen, die also flexiblere Moleküle darstellen, konnten A.U. B e c k e t t [33] und Mitarbb. anhand physikalischer Messungen zeigen, daß derartige Verbindungen in der Lage sind, räumliche Anordnungen einzunehmen, die eine Anpassung an die Rezeptorstruktur ermöglichen.

Abbild. 8




IR-Spektrum von 5,5-(2-phenyl-5-N-methyl)-Azahexamethylenhydantoin in KBr.

Da die Struktur der Hydantoine einschließlich ihrer Spiroderivate im wesentlichen bekannt ist, genügt zur Charakterisierung der obigen Verbindung das in KBr aufgenommene IR-Spektrum.
Man erkennt zunächst wieder die Phenylbanden bei 3030, 1600, 1490, 770 und 700 $cm^{-1}$, die CH-Valenzschwingungsbande bei 2940 $cm^{-1}$ als Ausdruck der $CH_2$-Gruppen des 7-Ringes, die NH-Valenzschwingungsbande des Hydantoingerüstes bei 3300 $cm^{-1}$ und die N-$CH_3$-Bande bei 1380 $cm^{-1}$. Die Carbonylabsorptionen erscheinen als zwei getrennte Banden bei 1760 und 1700 $cm^{-1}$. Bei 2810 $cm^{-1}$ schließlich liegt eine schwache Bande, die aber auf Grund spektraler Vergleiche von H. V o e t t e r und H. T s c h a m l e r [34] eindeutig einem N-alkylierten Hexamethylenimin zuzuordnen ist.
Bei Zusammenfassung der auf diese Weise ermittelten Teilstrukturen ergibt sich zwanglos die oben postulierte Gesamtstruktur.

## VI. Zur Reaktion des Phenyldiazomethans mit Steroidketonen

Der glatte Verlauf der Homologisierung alicyclischer Ketone mit Phenyldiazomethan, sowie die geglückte Übertragung der Reaktion auf $\alpha,\beta$-ungesättigte Benzocyclanone legte den Gedanken nahe, zu untersuchen, ob und in welchem Umfange sich $\alpha,\beta$-ungesättigte Steroidketone intracyclisch benzalieren lassen.

### 1. Zur Geschichte der Homosteroide

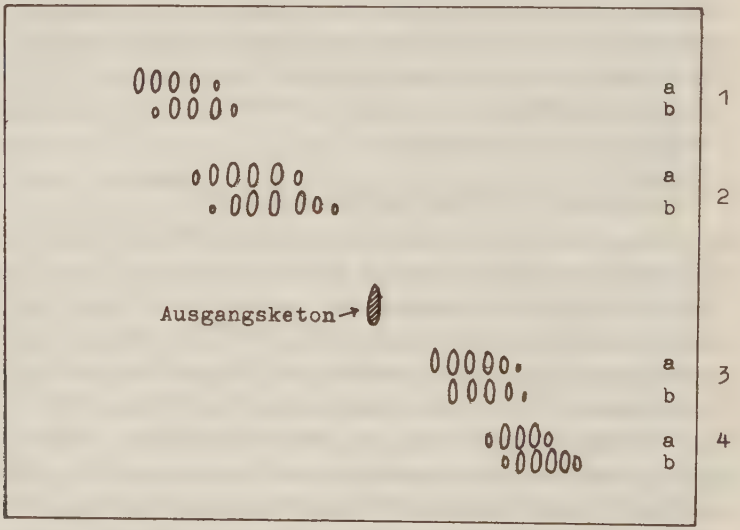
Homosteroide, speziell nicht-substituierte heterocyclische A-Homosteroide sind schon seit einiger Zeit bekannt. Man erhält sie durch Beckmann-Umlagerung der entsprechenden Ketoxime [35] oder durch die K.F. Schmidt-Reaktion mit Stickstoffwasserstoffsäure [36]. Ein natürlich vorkommendes Aza-A-homosteroid ist das von Feuersalamandern als Abwehrgift sekretierte Samandarin [37]. Oxa-A-homosteroide sind nach der Baeyer-Villiger-Reaktion aus Ketosteroiden mit Persäuren zugänglich [38]. Auf die ebenfalls schon dargestellten Oxa-B-homo-, Aza-B-homo-, Aza-C-homo-, Oxa-D-homo- und Aza-D-homosteroide [39] soll hier nicht weiter eingegangen werden. Alicyclische A-, B- und D-homo-Steroide sind aus den entsprechenden Ketoverbindungen durch Tiffeneau-Umlagerung zugänglich. Dabei sind die in Ring B und D erfolgenden strukturellen Änderungen in Bezug auf die Gesamtkonformation des Moleküls relativ unerheblich, wenn man die geringfügigen Änderungen der physiologischen Wirksamkeit als Funktion der Einpassung in die konformativ hochspezifische Steroidmatrix am Erfolgsort als Maßstab heranzieht. Geometrische Änderungen im Ring A führen jedoch zu einem signifikanten Verlust der Steroidaktivität. Es konnte gezeigt werden, daß bei der Ring-A-Erweiterung eines $\alpha,\beta$-ungesättigten Steroidketones mit Diazomethan der annellierte Ring B zugunsten eines Abbaus der Baeyer-Spannung im Ring A in eine Boot-Form ausweicht [40]. Dies hat zur Folge, daß im Vergleich zum Ausgangsketon die sterische Neuorientierung der Ring-A-Carbonylgruppe nicht mehr der für eine optimale physiologische Wirkung notwendigen räumlichen Zuordnung zur 17- oder

20-Ketogruppe entspricht und demnach auf Grund der Rezeptortheorie mit einem Wirkungsverlust gerechnet werden muß. Nichtsdestoweniger erscheint vom rein chemischen, physikalisch-chemischen und theoretischen Standpunkt aus die Darstellung, Trennung und Vermessung solcher A-homo-Steroide recht interessant und lohnend.
Die ersten aliphatischen A-homo-Steroide wurden von M.W. Goldberg und H. Kirchensteiner [41] nach der Tiffeneau-Ringerweiterungsmethode dargestellt. W.S. Johnson [42] katalysierte die Homologisierung des Cholestanons und Testosteronpropionates mit Fluorobor-säure. Nach dem Verfahren von E. Müller und Mitarbb. [43] wird bei der Steroidketon-Homologisierung als Lewissäure Aluminiumchlorid eingesetzt. Dies hat gegenüber der Bortrifluorid-Methode den Vorteil höherer Ausbeuten und praktisch keiner Epoxydbildung.

2. Zu den phenylierten A-homo-Steroiden [44]

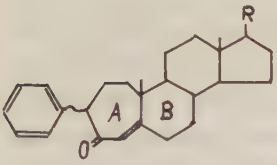
Die Homologisierung von Steroidketonen mit aromatisch substituierten Diazoalkanen wurde bisher noch nicht beschrieben. Es ließ sich voraussehen, daß im Falle eines Gelingens einer solchen Umsetzung mit dem Auftreten von Isomeren zu rechnen war. Der erste Versuch mit Phenyldiazomethan erfolgte am $\Delta^4$-Cholesten-3-on unter den früher bereits beschriebenen Bedingungen. Das Reaktionsprodukt wurde in Petroläther/Benzol aufgenommen und an einer Säule mit Aluminiumoxid nach Woelm fraktioniert. Die Eluierung erfolgte ebenfalls mit einem Petroläther/Benzol-Gemisch jedoch mit steigenden Benzolanteilen. Zur Identifizierung wurden sämtliche Fraktionen auf Kieselgel-$6F_{254}$-Platten aufgetragen und mit Benzol/Chloroform entwickelt. Nach dieser Methodik wurde ganz generell auch bei der Homologisierung des Testosteronacetates und des Progesterons verfahren. Im UV-Licht (240 mμ) zeigten sich auf den entwickelten Platten die phenylierten Homoprodukte sowie auch die konjugierten Ausgangsketone, die als Standard mit aufgetragen wurden, als Dunkelflecke infolge Fluoreszenzauslöschung an. Dabei

konnte festgestellt werden, daß jeweils zwei Isomere im Chromatogramm immer sehr dicht aufeinander folgen, daß die Isomere demnach paarweise auftreten. Der Grund liegt vermutlich in einer z.T. strukturellen wie auch konfigurativen Ähnlichkeit der betreffenden Moleküle und der damit verbundenen ähnlichen Affinität zum Adsorbens. Im ganzen wurden vier Fleckenpaare bestimmt. Das nach der säulenchromatographischen Fraktionierung der isomeren Homophenylprodukte erhaltene Dünnschichtchromatogramm läßt sich für die drei oben genannten Steroide in folgendem Schema deutlich machen:

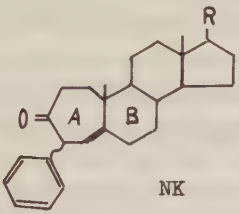



Die präparativ isolierten Isomerenpaare 1, 2 und 3+4 bestehen aus Anteilen konjugierter und nicht-konjugierter Formen, von denen jede sich wieder, je nach der Stellung des Phenylrestes, in zwei weitere Formen aufteilen läßt. Darüberhinaus dürften eventuell noch verschiedene geometrische Strukturen des Ringes A in Betracht zu ziehen sein.

Vereinfacht liegen die folgenden beiden konjugierten (K) bzw. nicht-konjugierten Formen (NK) vor:




K




NK

R = $C_8H_{17}$
= $COCH_3$
= $OCOCH_3$

Die Gesamtausbeute an Phenyl-A-homo-produkt beträgt jeweils ungefähr 40 %. Die Verteilung auf die einzelnen Isomerenpaare kann in diesem Falle dem Dünnschichtchromatogramm entnommen werden.
Die analytische Zusammensetzung der Isomerenpaare 1, 2 und 3+4 entspricht der Bruttoformel der jeweiligen Phenyl-A-homo-steroide. Ganz eindeutig läßt sich bei diesen Paaren nur die Zuordnung zu konjugierten und nicht-konjugierten Homoprodukten bestimmen. Die quantitative Verteilung innerhalb eines Paares kann einigermaßen genau abgeschätzt werden auf Grund der Fleckengröße im Dünnschichtchromatogramm, der Stärke der UV-Absorption der CO-Banden, sowie der Intensitätsverhältnisse der Kernresonanzsignale beim Vinylsingulett im konjugierten Homoprodukt und beim Vinyldublett im nicht-konjugierten Homoprodukt. Die Verteilung beträgt im Mittel etwa 50:50.
Auf Grund der oben angeführten Spektren und der geglückten Isolierung einiger chemisch einheitlicher Einzelisomerer ergibt sich bezüglich der Aufeinanderfolge konjugierter und nicht-konjugierter Isomerer folgende Verteilung in dem vorstehend angeführten, schematisierten Dünnschichtchromatogramm:

Isomerenpaar 1 : Form NK (Gemisch)
Isomerenpaar 2 : Form K und NK (Gemisch)
Isomerenpaare(3+4) : Formen K und NK (Gemisch, jedoch überwiegend K-Anteile)

wobei K = konjugiert und NK = nicht-konjugiert

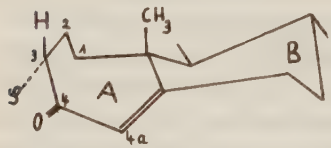
Aus den Isomerenpaaren 1, 2 und 3+4 konnten folgende Einzelisomere isoliert werden:

bei den Phenyl-A-homo-testosteronacetaten : 2b (Form K) und 3a (Form NK)

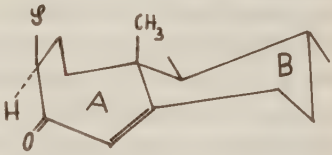
bei den Phenyl-A-homo-progesteronen : 2a (Form NK)

bei den Phenyl-A-homo-cholestenonen : 2b (Form K) und 3a (Form NK)

Im Modell lassen sich beim phenylierten Cycloheptenon-Ring im Falle einer erhaltenen Konjugation (Form K) und unter der Annahme einer unveränderten Sesselform des Ringes B zwei konfigurationsisomere (Phenylrest $\alpha$ - oder $\beta$-ständig) Formen veranschaulichen:




$\alpha$-Form




$\beta$-Form

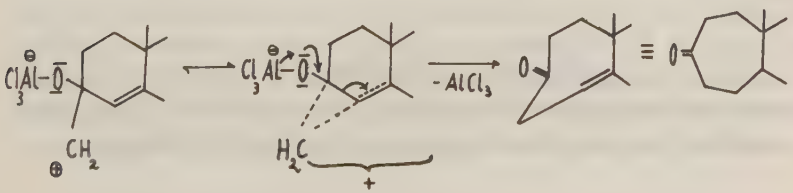
Dasselbe gilt für die getrennte Konjugation. Es resultieren also insgesamt 4 konfigurationsisomere Phenyl-A-homosteroide. Aus den Circulardichrogrammen der nicht-konjugierten Formen 2a und 3a läßt sich schließen, daß einmal die 4$\alpha$- und zum andern die 4$\beta$-Verbindung vorliegt. Analoges dürfte möglicherweise für die beiden konjugierten Gegenpartner 2b und 3b zutreffen. Eine strukturelle Zuordnung der ausgesprochen kristallophoben Isomerenpaare 1 und 4 läßt sich noch nicht angeben.

Im Kernresonanzspektrum äußert sich die Einführung eines Benzalrestes in den Ring A für den Fall einer erhaltenen Konjugation (K) im Auftreten eines Vinylsinguletts bei 4.48 $\tau$ als Charakteristikum einer konjugierten Anordnung der Carbonylgruppe. Außerdem entsteht das Signal eines Benzalprotons für einen in 3-Stellung sich befindlichen

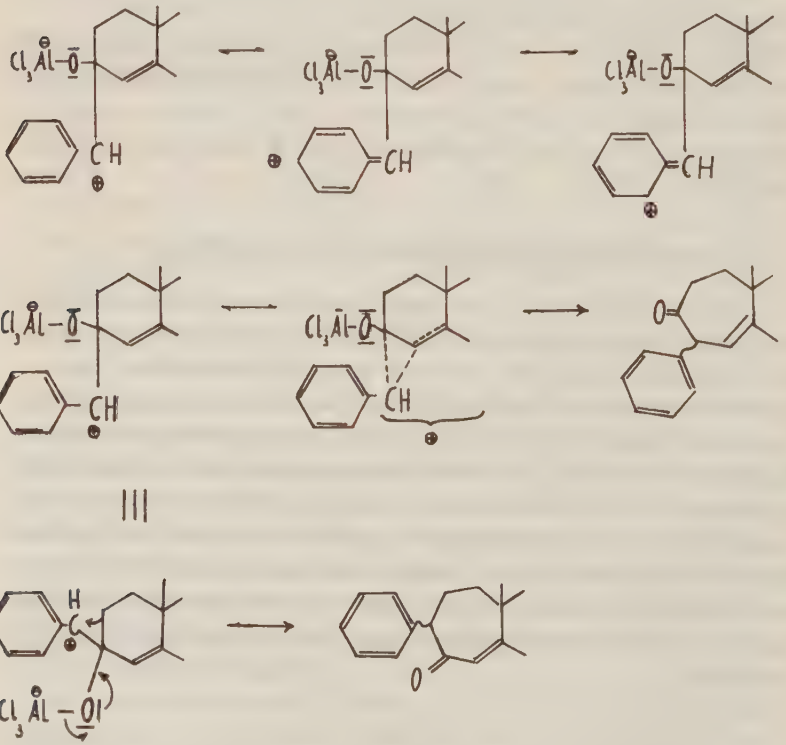
Benzalrest bei 6.37 τ . Ist die Konjugation aufgehoben (NK), dann verschwindet das obige Vinylsingulett und man erhält ein Dublett bei 4.77τ sowie ein Benzalprotonensignal (3.67τ), das einem Benzalrest in 4-Stellung entspricht. Außerdem tritt in beiden Fällen das scharfe Signal des Phenylrestes bei 2.88 τ auf.- Die Möglichkeit einer Seitenkettenhomologisierung beim Progesteron kann auf Grund der Kernresonanzmessungen analog einer früheren Arbeit von E. Müller und B. Zeeh [45] ausgeschlossen werden. Man findet beispielsweise ebenfalls keine Aufspaltung des $C_{21}$-Signals der $COCH_3$-Gruppe, außerdem spricht das Vinyldublett bei 4.77τ für die intracyclische Benzalierung des Ringes A.
Analog wie bei der Homologisierung mit Diazomethan beobachtet man auch hier, sowohl beim konjugierten als auch beim nicht-konjugierten Phenyl-A-homo-steroid, eine gleichsinnige Verschiebung der Signale der beiden angularen Methylgruppen.

3. Zum Mechanismus der Homologisierungsreaktion

Die an Steroidketonen mit Diazomethan durchgeführten Ringerweiterungsreaktionen dürften in ihrem Beginn einen analogen Verlauf nehmen wie bei den Cycloalkanonen. Zum Unterschied von den gesättigten Ketonen jedoch verbleibt nach der Stickstoffabspaltung ein Carbeniumkohlenstoff in Homoallylstellung [45]. Unter Einschiebung der π -Elektronen der Doppelbindung kann eine vorübergehende sterische Fixierung unter Ausbildung eines nicht-klassischen Cyclopropylkations eintreten. Diese Annahme vermag die Einschiebung einer Methylengruppe zwischen Carbonylgruppe und Doppelbindung, d.h. die Trennung der Konjugation im wesentlichen zu erklären:



Der gleiche Mechanismus dürfte im Prinzip auch für die katalytische Homologisierung mit Phenyldiazomethan zutreffen. Auch hier besteht sicher der Primärschritt der Reaktion in einem nukleophilen Angriff des $\alpha$ -Diazokohlenstoffatoms auf die Carbeniumlücke der mit $AlCl_3$ aufpolarisierten Carbonylgruppe. Das nach Abfall des $N_2$-Moleküls entstehende Carbeniumkation ist jedoch infolge der Anwesenheit des Phenylrestes mesomeriestabilisiert, d.h. die positive Ladung ist nicht mehr nur am Diazokohlenstoff fixiert, sondern vermag sich auch auf den Kern zu verteilen:



Somit ist das im Falle der Verwendung von Diazomethan auftretende Homo-allyl -kation mit seinem mesomeren Cyclopropylkation bei der Einschiebung einer Benzylidengruppe

nicht mehr so begünstigt. Man wird daher in solchen Fällen eine Stabilisierung sowohl unter Trennung als auch unter Erhalt der Konjugation zu erwarten haben, was durch die experimentellen Befunde auch bestätigt wurde.

4. Zur IR-spektroskopischen Identifizierung der Steroide

Das IR-Spektrum der typischen Steroide zeichnet sich durch 30 bis 60 Absorptionsbanden verschiedener Intensität aus. Wenn die Lagen und relativen Intensitäten der Absorptionsbanden übereinstimmen, dann können derartige Verbindungen mit ziemlicher Sicherheit als identisch angesehen werden. Das zu untersuchende spektrale Gebiet erstreckt sich über einen Bereich von 650-4000 $cm^{-1}$ und läßt sich bei Steroiden in zwei Abschnitte teilen. Im Gebiet der niedrigeren Frequenzen (740-1400 $cm^{-1}$) machen sich die Vibrationswirkungen des gesamten Moleküls geltend und das Spektrum ist verhältnismäßig kompliziert ("Fingerprint-Bereich"). Der Bereich der höheren Frequenzen (1660-4000 $cm^{-1}$) hat weniger Absorptionsbanden, diese stehen jedoch mit den spezifischen Strukturen des Steroidmoleküls im Zusammenhang.

5. Zur UV-spektroskopischen Identifizierung der Steroide

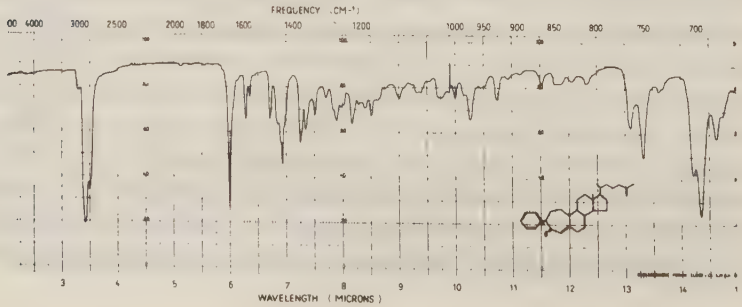
Die Absorption im tiefen UV wird durch Elektronenübergänge in den Molekülen und Atomen hervorgerufen. Die Anregung der Moleküle nimmt mit kürzeren Wellenlängen immer mehr zu und kann schließlich bis zur Dissoziierung und Ionisierung führen. Absorptionsmessungen von Steroiden im tiefen UV sind durch ihre Genauigkeit und Empfindlichkeit eine wertvolle Ergänzung zu anderen physikalischen Strukturaufklärungsmethoden. Sie zeigen, daß einfache Chromophore in diesem Gebiet sowohl in konjugierten als auch in nicht-konjugierten Systemen charakteristische Absorptionen aufweisen. So sind isoliert stehende -C=C-Bindungen durch ein starkes Absorptionsmaximum nahe 190 mμ charakterisiert. Die C=C-C=O-Gruppierung sämtlicher $\Delta^4$-3-Ketosteroide zeigt eine intensive Bande bei 240 mμ, ein Minimum bei kürzeren Wellenlängen und eine zunehmende Restabsorption im fernen UV. Sind

Phenylgruppen anwesend, dann zeigt der aromatische Chromophor eine mäßige Absorption bei 280 mμ, eine starke Schulter bei 220 mμ und eine intensive Bande bei 200 mμ. Ist zusätzlich noch die $\Delta^4$-3-Ketogruppierung vorhanden, dann wird die Schulter bei 220 mμ durch den absteigenden Kurvenast der C=C-C=O-Bande (240 mμ) überdeckt. Im Vergleich zum IR ist die Unterscheidung zwischen einer konjugierten (240 mμ) und einer nicht-konjugierten Carbonylgruppe (280 mμ) sowohl hinsichtlich der Bandenlage als auch der relativen Absorptionsintensität sehr viel eindeutiger.

6. Zur Homologisierung des $\Delta^4$-Cholesten-3-ons

Die auf S. 43 umrissene Darstellung der Phenyl-A-homocholetenone führte nach der Aufarbeitung zur Isolierung eines konjugierten und eines nicht-konjugierten Homoproduktes (2b und 3a im Dünnschichtchromatogramm). Das konjugierte Produkt, ein 3ξ-Phenyl-A-homo-cholesten-(4a)-on-(4) zeigt im IR-Spektrum dieselbe intensive Carbonylbande bei 1667 $cm^{-1}$ wie das Ausgangsketon, sowie eine entsprechende UV-Absorptionsbande bei 240 mμ. Weiterhin sind die typischen Aromatenbanden bei 3030 $cm^{-1}$, 1600 $cm^{-1}$, 1500 $cm^{-1}$ und 690-770 $cm^{-1}$ (Valenz-, Ring- und Waggingschwingungen) zu erkennen. Eine intensive CH-Valenzschwingungsbande des Molekülgerüstes liegt bei 3000 $cm^{-1}$, die CH-Valenzschwingungen der Methylgruppen bei 2872 $cm^{-1}$ und die Deformationsschwingungsbanden, speziell der angularen Methylgruppen bei 1380 $cm^{-1}$.

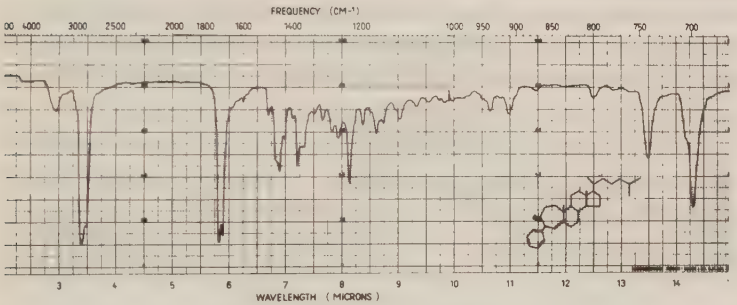
Abbild. 9




IR-Spektrum von 3ξ-Phenyl-A-homo-cholesten-(4a)-on-(4) i.KBr

Das nicht-konjugierte Isomere, ein 4ξ-Phenyl-A-homo-cholesten-(4a)-on-(3) unterscheidet sich von der konjugierten Form im wesentlichen nur durch die Lage der Carbonylbande bei 1715 $cm^{-1}$ als Ausdruck einer getrennten Konjugation. Im UV-Spektrum fehlt das für konjugierte Ketone charakteristische Absorptionsmaximum bei 240 mμ.

Abbild. 10



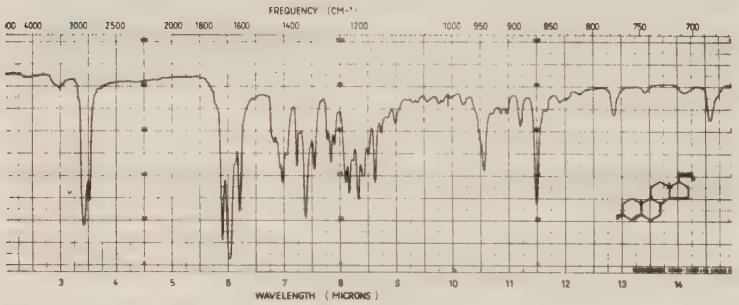

IR-Spektrum von 4ξ-Phenyl-A-homo-cholesten-(4a)-on-(3) in KBr

## 7. Zur Homologisierung des Progesterons

Da Progesteron in nicht-polaren Agentien nur in geringem Umfange löslich ist, muß dem petrolätherischen Reaktionsmedium zur Löslichkeitserhöhung Methylenchlorid zugesetzt werden. Die Zugabe des in Petroläther gelösten Phenyldiazomethans erfolgt wie beim $\Delta^4$-Cholestenon-(3) bei 0°. Temperaturerhöhungen bis zur Raumtemperatur scheinen weder auf die Gesamtausbeute noch auf die quantitative Verteilung der einzelnen Isomere irgend einen besonderen Einfluß zu haben. Die säulenchromatographische Auftrennung des Reaktionsproduktes an Aluminiumoxid nach Woelm liefert in den ersten Fraktionen, gemäß dem obersten Abschnitt im Dünnschichtchromatogramm (1a,b) ein nicht-konjugiertes Isomerenpaar. Mit steigendem Benzolanteil bei der Eluierung folgen

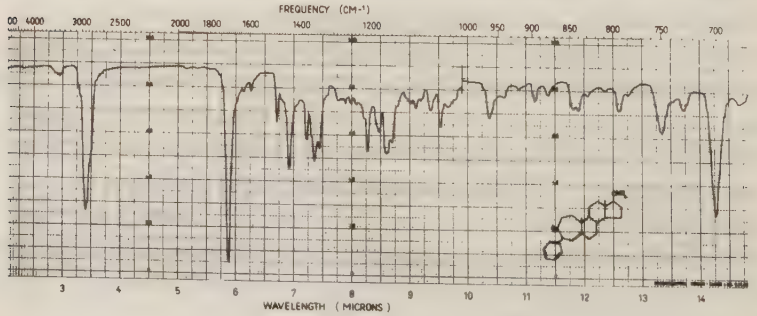
dann die gemischt konjugiert-nichtkonjugierten Isomerenpaare 2a,b und (3+4)a,b. Im entsprechenden Gang der UV-Spektren läßt sich ein zunehmender Gehalt an konjugierten Anteilen feststellen. Das NMR-Spektrum zeigt bei der 50:50-Verteilung innerhalb des Isomerenpaares 2a,b sehr prägnant das Vinylsingulett des konjugierten und das Vinyldublett des nicht-konjugierten Partners. Das scharfe Phenylsignal, sowohl des Isomerenpaares als auch des reinen, nicht-konjugierten Einzelisomeren 2a, läßt auf ungestörte Phenylprotonen schließen, d.h. der Phenylrest steht höchstwahrscheinlich nicht im Einflußbereich des Carbonyldipols, wie es der Fall wäre, wenn der Benzolkern in der Ebene der

Abbild. 11



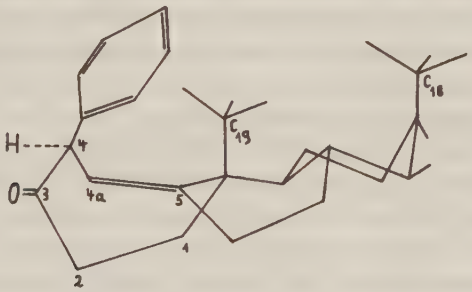

IR-Spektrum von Progesteron in KBr

Abbild. 12




IR-Spektrum von 4β-Phenyl-A-homo-progesteron in KBr

Carbonylgruppe liegen würde, sondern es dürfte, -wenn man das A/B-Ring-Modell nach G. Snatzke, E. Müller und B. Zeeh [46] zugrunde legt- um über 90° dagegen versetzt sein, d.h. eine pseudoaxiale β-Stellung einnehmen. Dafür spricht auch die verhältnismäßig geringe Absorptionsintensität der Phenylbande im IR bei 750 $cm^{-1}$. In diesem Bereich liegen die sogenannten Wagging- oder out of plane-Schwingungen des Benzolkernes. Es ist anzunehmen, daß diese Schwingungen, die senkrecht zur Kernebene erfolgen, gestört werden, wenn die freie Drehbarkeit des Phenylrestes wegen der Kollision seiner ortho-Protonen mit der $C_{19}$-Methylgruppe am C-Atom 10 stark eingeschränkt ist. Aus sterischen und energetischen Gründen wird sich der Phenylrest bei axialer Konfiguration so anordnen, daß er mit seiner Breitseite auf die $C_{19}$-Methylgruppe zeigt:




Raumformel des 4β-Phenyl-A-homo-progesterons

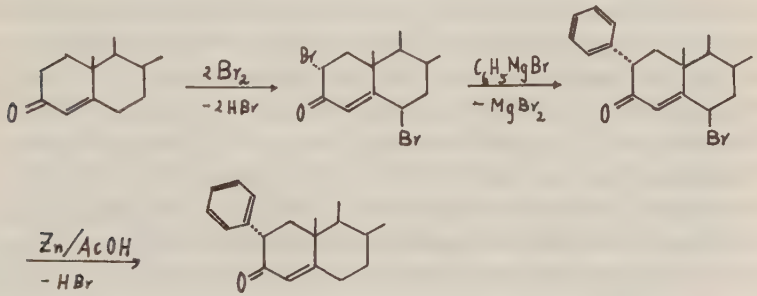
Die zweite Valenz am C-4 des A-Ringes müßte dann von einem äquatorialen H-Atom belegt sein. Dieses H-Atom hat in Bezug auf die CO-Gruppe den Charakter eines α-Methylenwasserstoffes, in Bezug auf die $\Delta^{4a}$-Doppelbindung den Charakter eines cis-ständigen Allylwasserstoffes und in Bezug auf den ebenfalls an C-4 sitzenden axialen Phenylrest den Charakter eines Benzalwasserstoffes, oder aber in Relation zu dessen ortho-Protonen die Lage eines in gauche-Form stehenden quasi-Allylwasserstoffes. Diese verschiedenen C-4 - Wasserstoffeigenschaften zeigen sich im NMR-Spektrum des nicht-

konjugierten Phenyl-A-homo-progesterons jeweils an den entsprechenden Stellen: $\alpha$ -Methylenwasserstoff bei 7.59$\tau$ , Benzalwasserstoff bei 6.42$\tau$ und Allylwasserstoff bei 4.84$\tau$ . Das Allylwasserstoffsignal als Folge einer Wechselwirkung des Allylwasserstoffes mit dem Vinylproton liegt um 4 Hz niederfrequenter als das Vinylprotonensignal. Im unsubstituierten A-homo-Progesteron tritt, da nun am C-4 zwei Allylwasserstoffe sitzen, ein Triplett auf; dabei ist das hochfrequente Signal aus einer Wechselwirkung des Vinylprotons mit einem axialen, das niederfrequente Signal aus einer Wechselwirkung mit einem äquatorialen H-Atom zu erklären. Erscheint wie im obigen Falle nur das niederfrequente Signal, so kann auf ein äquatorialständiges Proton geschlossen werden. Die angularen Methylgruppensignale, die bei der Ring-A-Erweiterung im allgemeinen um ca. 5 Hz nach höherem Feld verschoben werden, sind beim nicht-konjugierten Phenyl-A-homoprogesteron wieder in die Ausgangsstellung zurückversetzt. Man könnte diesen Befund vielleicht mit der unmittelbaren Nachbarschaft des Phenylrestes zur $C_{19}$-Methylgruppe in Zusammenhang bringen. Aus der Summe sämtlicher spektraler Fakten läßt sich also mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit auf das Vorliegen eines $\beta$-ständigen Phenylrestes schließen. Damit wäre das reine, nicht-konjugierte Phenyl-A-homo-progesteron-Isomere (im Dünnschichtchromatogramm 2a) als 4$\beta$ -Phenyl-A-homo-progesteron zu bezeichnen.

## 8. Zur Homologisierung des Testosteronacetates

Die intracyclische Benzalierung des A-Ringes im Testosteronacetat erfolgt präparativ in derselben Weise wie im Vorangegangenen. Auch die säulenchromatographische Auftrennung des Reaktionsproduktes ist in der Methodik dem bereits beschriebenen Verfahren analog. Das Dünnschichtchromatogramm zeigt im wesentlichen wieder dieselbe Anordnung der Fleckenpaare, wie sie schon bei den Phenyl-A-homo-cholestenonen und -progesteronen beobachtet wurde. IR-, UV- und NMR-Spektren weisen auch hier primär auf das Vorliegen konjugierter

und nicht-konjugierter Produkte hin. Isoliert wurden in reiner Form ein konjugiertes Isomeres (im Dünnschichtchromatogramm 2b) und ein nicht-konjugiertes Isomeres (im Dünnschichtchromatogramm 3a). Die Absicht, weitere stereochemische Untersuchungen, sowie physiologische Prüfungen durchzuführen, legte den Gedanken nahe, als Vergleichssubstanz, -die allerdings nur konjugierter Art sein konnte- das 2-Phenyl-testosteronacetat darzustellen. Diese Verbindung war bisher noch nicht beschrieben worden. Als Ausgangssubstanz diente das Testosteronacetat, das zunächst mit der berechneten Menge Brom in das 2$\alpha$ ,6$\beta$ -Dibrom-testosteronacetat übergeführt wurde. Von dieser Verbindung ist bekannt, daß das 2$\alpha$ -Bromatom ausgesprochen locker sitzt und bereits mit NaJ gegen Jod ausgetauscht werden kann [47]. Auf Grund dieser Tatsache wurde das Dibromid wieder mit der berechneten Menge Phenylmagnesiumbromid umgesetzt und anschließend das 6$\beta$ -Bromatom im Ring B reduktiv mit Zinkstaub/Eisessig entfernt:




Das IR-Spektrum (s. exp. Teil) zeigt die Charakteristik eines $\alpha,\beta$ -ungesättigten, phenylierten Steroidketons. Ebenso bestätigt das intensive Absorptionsmaximum im UV bei 240 m , daß die konjugierte Ketogruppe nicht in die Grignardreaktion miteinbezogen worden war. Da die Verbindung sowohl von der Darstellung her als auch aus sterischen Gründen die Konfiguration eines äquatorialen 2$\alpha$ -Phenyl-testosteronacetates besitzen mußte (axiale Substituenten am C-2 sind wegen der Kollision mit der $C_{19}$-Methylgruppe an C-10 nicht begünstigt und bei $\Delta^4$-Ketosteroiden auch nicht bekannt), konnten mit

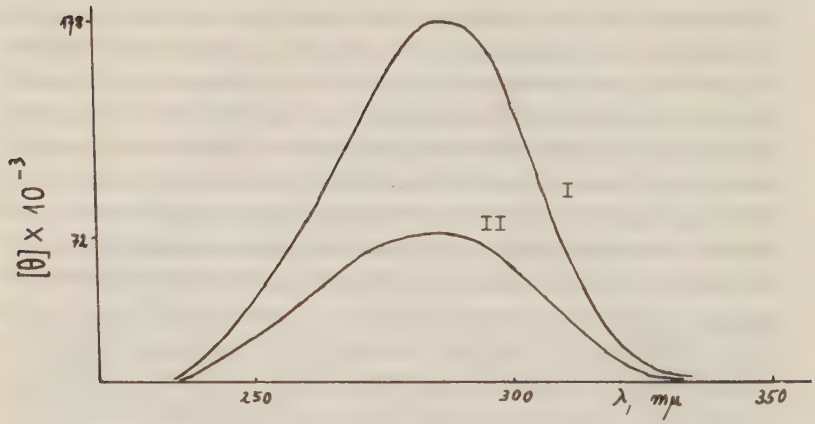
Hilfe von Spektrenvergleichen, speziell der NMR-Spektren vorsichtige Schlüsse hinsichtlich der Konfiguration des Phenylrestes bei den Homo-Verbindungen gezogen werden. Im NMR-Spektrum des 2$\alpha$-Phenyl-testosteronacetates (s. exp. Teil) fällt besonders das verbreiterte Phenylsignal bei 2.80$\tau$ auf. Dies läßt auf eine Wechselwirkung der ortho-Protonen des Phenylrestes mit der Nachbarschaft schließen, d.h. einmal mit dem äquatorialen Proton an C-1 des A-Ringes und zum andern auch mit der vicinalen 3-Ketogruppe. Da die Carbonylgruppe als kleiner Dipol wirkt, dessen Feld nicht kugelsymmetrisch sondern anisotrop kegelförmig aufgebaut ist, kann, wenn ein ortho-Proton in seinen Wirkungsbereich kommt, eine Verschiebung seines Signales nach tieferem Feld und damit eine Bandenverbreiterung erklärt werden. Bei axialer Stellung des Phenylrestes wäre die Beeinflussung geringer und etwa gleich groß in allen Positionen, d.h. man müßte ein scharfes Signal für den Phenylrest erwarten. Das Phenylsignal des nicht-konjugierten 4$\xi$-Phenyl-A-homo-testosteronacetates (im Dünnschichtchromatogramm 3a) ist in Form und Lage mit dem des 2$\alpha$-Phenyl-testosteronacetates identisch. Es ist weiterhin auffallend, daß im Transzimtsäureäthylester die Phenylbande wiederum dieselbe Gestalt hat [48]. Nimmt man an, daß im 4$\xi$-Phenyl-A-homo-testosteronacetat der Phenylrest ebenfalls $\alpha$-ständig und äquatorial orientiert ist, dann läge eine ähnliche Teilkonfiguration wie im Transzimtsäureäthylester vor, d.h. der Phenylrest befände sich in beiden Fällen in der Ebene der olefinischen Doppelbindung, außerdem bestünde dieselbe räumliche Zuordnung des Vinylprotons zu einem ortho-Phenylproton. Die Phenylbanden im IR-Spektrum bei 700 und 750 $cm^{-1}$ lassen auf Grund ihrer normalen integralen Absorptionsintensitäten auf ungestörte out of plane-Schwingungen der Phenylprotonen senkrecht zur Kernebene schließen. Bei axialer, $\beta$-ständiger Stellung des Phenylrestes wäre dies infolge der Nachbarschaft der $C_{19}$-Methylgruppe nicht mehr wahrscheinlich. Im Kernresonanzspektrum des 2-Phenylcyclodecanons (s.S. 21) beträgt die chemische Verschiebung zwischen axialem und äquatorialem Benzalwasserstoff 15 Hz,

wobei das Resonanzsignal des axialen Wasserstoffes bei höheren Frequenzen liegt. Denselben Frequenzunterschied findet man bei den beiden nicht-konjugierten Phenyl-A-homo-steroiden des Progesterons und Testosteronacetates. Das Signal des Benzalwasserstoffes liegt im nicht-konjugierten Phenyl-A-homo-testosteronacetat bei der höheren Frequenz, was einem axialen, $\beta$-ständigen Proton und damit einem $\alpha$-ständigen, äquatorialen Phenylrest entsprechen würde. Bei Zusammenfassung sämtlicher Überlegungen wäre die letztgenannte Verbindung als 4$\alpha$-Phenyl-A-homo-testosteronacetat zu bezeichnen (im Dünnschichtchromatogramm 3a, Form NK).

Messungen des Circulardichroismus, die bei den nicht-substituierten A-homo-Ringen auf Grund des inhärent dyssymmetrischen $\beta,\gamma$-ungesättigten Ketochromophors, sowie spektraler Vergleiche mit ähnlich gebauten Naturstoffen [49] bestimmte geometrische Strukturmerkmale mit der Drehung qualitativ zu verknüpfen gestatten, führten im Falle der nicht-konjugierten, unsubstituierten A-homo-Steroide zu einer bestimmten, definierten Anordnung des Ringes A [49]. Bei phenylierten A-homo-Steroiden ist wegen des zu geringen spektralen Abstandes zwischen Keto- und Phenylchromophor im UV eine Konformationsanalyse mit Hilfe des Circulardichroismus nicht mehr eindeutig. Hinsichtlich der Konfiguration der Phenylreste läßt sich bei einem Vergleich des nicht-konjugierten Phenyl-A-homo-progesterons mit dem nicht-konjugierten Phenyl-A-homo-testosteronacetat auf Grund der in beiden Fällen positiven, jedoch stark verschiedenen Werte für die Cotton-Effekte ( $[\theta]_{max}\ 10^{-3}$ = + 72 und + 178,5) nur mit Sicherheit aussagen, daß es sich einmal um die $\alpha$- und zum andern um die $\beta$-Form handelt. Die eindeutige Zuordnung muß, wie bereits beschrieben, IR- und NMR-spektroskopisch erfolgen.

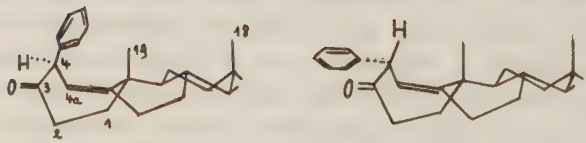
Unter der Annahme, daß in den nicht-konjugierten Phenyl-A-homo-steroiden der Ring A dieselbe geometrische Struktur besitzt, wie sie für die unsubstituierte Grundverbindung ermittelt wurde, wären für die beiden obigen Verbindungen sowohl die Konformation als auch die Konfiguration bestimmt.

Abbild. 13




Circulardichrogramm von 4β-Phenyl-A-homo-progesteron (I) und 4α-Phenyl-A-homo-testosteronacetat (II) in Dioxan

Abbild. 14



4β-Phenyl-A-homo-progesteron

4α-Phenyl-A-homo testosteronacetat

Das konjugierte Phenyl-A-homo-Isomere des Testosteronacetates (im Dünnschichtchromatogramm 2b) zeigt im IR und UV eine konjugierte Ketogruppe ($\lambda_{max}$ ν(CO) = 1662 $cm^{-1}$, bzw. $\lambda_{max}$ = 240 mμ). Die Phenylbanden bei 700 und 750 $cm^{-1}$

Herrn Doz. Dr. H. Suhr und Herrn Dr. G. Snatzke möchte ich an dieser Stelle herzlich für die bereitwillige Durchführung der Messungen danken.

als Ausdruck der out of plane-Schwingungen der Phenylwasserstoffe sind verkürzt, was wieder auf eine sterische Hinderung der ortho-Protonen hindeutet. Dies wird verständlich bei axialem, $\beta$-ständigem Phenylrest und der damit verbundenen unmittelbaren Nachbarschaft zu den $C_{19}$-Methylwasserstoffen. Dagegen ist das Phenylsignal im NMR-Spektrum bei 2.79$\tau$ ausgesprochen scharf, was ebenfalls einleuchtend ist, wenn man annimmt, daß der Phenylrest bei axialer Lage dem Einflußbereich eines äquatorialen und vicinalen Protons einerseits und dem Carbonyldipol andrerseits entzogen ist, also keine merkliche Resonanzwechselwirkung mit den ortho-Protonen des Aromaten mehr stattfinden kann. Das NMR-Signal des Benzalprotons bei 6.41$\tau$ deutet auf das Vorliegen eines äquatorialen Protons an C-3. Die Verschiebung der angularen $CH_3$-Signale nach höheren Frequenzen weist ebenfalls auf eine durch die Nachbarschaft bedingte Wechselwirkung mit dem Aromaten hin. Damit wäre diese Verbindung als 3$\beta$-Phenyl-A-homo-testosteronacetat anzusehen (s.S. 46).
Im Dünnschichtchromatogramm entsprächen also dem Fleckenpaar 2a,b die $\beta$-Formen und dem Fleckenpaar 3a,b die $\alpha$-Formen. Weitere Stützen dieses Ergebnisses liefern gewisse säulenchromatographische Gesetzmäßigkeiten, wonach Steroide mit axialen Substituenten (Halogene oder OH-Gruppen) infolge sterisch gehinderter Wechselwirkung mit der Oberfläche des Adsorbens vor äquatorial substituierten Steroiden eluiert werden [50]. Die zum Fleckenpaar 2a,b zugehörigen Phenyl-A-homosteroide werden auch tatsächlich am leichtesten eluiert, während die zum Fleckenpaar 3a,b zugehörigen $\alpha$-Formen noch längere Zeit zurückgehalten werden.
Sichere Aussagen über die Konfiguration des Phenylrestes ließen sich weiterhin machen, wenn es gelänge, an dessen Stelle beispielsweise einen para-Nitrophenylrest einzuführen. Bei axialer bzw. äquatorialer Stellung dieses Restes müßten sich auf Grund der positiven Nitrogruppe die Dipolmomente wesentlich unterscheiden. Ihre absolute Zuordnung zu einer bestimmten Konfiguration wäre theoretisch zu errechnen, wenn nicht sogar anhand von Vergleichssubstanzen qualitativ abschätzbar.

## 9. Zur Frage der physiologischen Aktivität der Phenyl-A-homo-steroide

### Die Phenyl-A-homo-progesterone

Nach den Untersuchungen von H. Gibian [+] zeigen die verschiedenen Isomerengemische des Phenyl-A-homo-progesterons folgende physiologische Aktivitäten: Die im Dünnschichtchromatogramm mit 1a,b und 2a,b bezeichneten Isomerenpaare hatten im Clauberg-Test bei subcutaner Gabe einen Schwellenwert von über 10 mg, d.h. sie sind etwa 15 mal schwächer als Progesteron. Die Isomerenpaare (3+4)a,b hatten einen Schwellenwert von 10 mg; die konjugierten Formen, die in diesem Gemisch vorherrschen, scheinen also wirksamer zu sein als die nicht-konjugierten, wenn auch ihre Wirksamkeit noch einiges unter der des Progesterons liegt. Bei peroraler Gabe, wo Progesteron selbst schon sehr schwach wirksam ist, konnte kein Schwellenwert erreicht werden.

### Die Phenyl-A-homo-testosteronacetate

Untersuchungen an Normaltieren und kastrierten Tieren [++] zeigten auffällig, daß bei den geprüften Isomerenpaaren 1a,b und 2a,b praktisch keine Hypophysenhemmwirkung auftritt und entweder keine oder eine nur sehr geringe Substitutionswirkung zu erkennen ist. Eine Ausnahme davon macht das Isomerengemisch (3+4)a,b , das eine deutliche Hemmwirkung auf die gonadotrope Partialfunktion der Hypophyse zeigt (gegenüber Normal: t-Wert 4,86; P-Wert [+++] 0,0002 !!) jedoch ohne Substitutionswirkung ist.

[+++] Der P-Wert und dessen implizierter t-Wert sind ein Maß für die Signifikanz des Resultates, d.h. mit abnehmendem P-Wert steigt die Sicherheit der Aussage der Versuchsreihe.

[+] Herrn Dr. H. Gibian, Schering AG, Berlin und Herrn [++] Doz. Dr. M. Herrmann, Anatomisches Institut der Universität Bonn sei für die Ausführung der Teste herzlich gedankt.

Tabelle XI

Untersuchungen zur Wirkung von Phenyl-A-homo-testosteron-acetaten beim kastrierten Tier (Substitutionswirkung) und Normaltier (Hypophysenhemmtest).

Samenblasengewichte

| Behandlung mit jeweils 2,0 mg | Normaltiere | kastrierte Tiere |
|---|---|---|
| ohne Behandlung | 71,3 ± 3,4 | 5,0 ± 0,3 |
| Testosteronacetat | 115,0 ± 7,5 | 33,6 ± 2,1 |
| A-homo-Testo-steronacetat | 58,0 ± 6,5 | 6,0 ± 0,38 |
| Phenyl-A-homo-testosteronacetate: | | |
| Isomerenpaare 1a,b | 50,5 ± 3,5 | 12,2 ± 0,385 |
| 2a,b | 64,0 ± 4,04 | 15,8 ± 1,13 |
| (3+4) a,b | 39,5 ± 5,58 | 4,3 ± 0,365 |
| Isomeres 3a | 59,0 ± 4,93 | 6,7 ± 0,375 |
| 2-Phenyl-testo-steron | | 19,8 ± 1,44 |

Aus den physiologischen Prüfungsergebnissen kann geschlossen werden, daß die Erweiterung des A-Ringes in den C-Positionen 2,3 und 3,4 beim Progesteron einen teilweisen Verlust der gestagenen, beim Testosteronacetat der androgenen Wirksamkeit zur Folge hat. Dies ist an dem Ausbleiben der Substitutionswirkung beim kastrierten Tier erkenntlich.

Ähnliche Verhältnisse zeigen die A-nor- und inversen Steroide als Folge einer tiefgreifenden Umstrukturierung des Moleküls. Hinzu kommt die hohe Spezifität des entsprechenden Rezeptors. Eine große Rolle für die gute räumliche Zupassung der beiden Reaktionspartner spielt auch die Flexibilität des reagierenden Moleküls. Starr gebaute Wirkstoffmoleküle erfordern eine sehr genaue räumliche Struktur und exakte Distanzen zwischen den reaktiven Gruppen, während flexible Moleküle sich durch Streckung oder Faltung bis zu einem gewissen Grade in die Rezeptorstruktur einpassen können. Auch die letzteren besitzen eine gewisse Flexibilität, die unter bestimmten physikalisch-chemischen Einflüssen, auch von seiten des Wirkstoffes aus, eine Zupassung an dessen Struktur erfahren können. Als Beispiele seien hier die wenig spezialisierten und daher vielfältige Aufgaben ausübenden Östrogene bzw. ihre auf das strukturell Wesentliche reduzierten Abwandlungsprodukte, die Stilböstrole erwähnt. Andrerseits scheint es jedoch, daß je spezifischer ein Wirkstoff ist, desto anspruchsvoller und weniger täuschbar sein Rezeptor wird, d.h. es gilt auch hier: Similia similibus curantur, wonach unter Voraussetzung einer polaren jedoch äquivalenten Niveauhöhe Gleiches sich jeweils nur das Gleiche sucht.

==========

## Zusammenfassung

Ausgehend von den Arbeiten über Reaktionen von Diazoalkanen mit cyclischen Ketonen, Alkoholen und Aldehyden wurde untersucht, in welchem Umfange und unter welchen Bedingungen sich analoge Umsetzungen auf das wesentlich reaktionsträgere Phenyldiazomethan übertragen lassen. Da sämtliche Reaktionen katalysiert werden mußten, lag es nahe, sowohl die für die einzelnen Reaktionen geeignetsten Katalysatoren als auch die jeweils günstigsten Bedingungen zu ermitteln. Als generell anwendbar und einfach zu handhaben, erwies sich dabei wasserfreis Aluminiumchlorid, das in seiner Eigenschaft als Katalysator sich in unpolaren Medien gegenüber der Diazoverbindung relativ schonend verhält und in der Folge auch zu optimalen Ausbeuten führt. Nur auf Grund dieser Kombination war es möglich, die zahlreichen Untersuchungen erfolgreich in der beabsichtigten Richtung durchzuführen. Bortrifluorid wirkt selbst in unpolaren Agentien zu aktiv, d.h. es katalysiert den Zerfall des Phenyldiazomethans noch vor Eintritt einer intracyclischen Zweifachbenzalierung, so daß man wie beim Zinkchlorid und Zirkontetrachlorid ausschließlich monophenylierte Produkte erhält. Mit Aluminiumchlorid lassen sich außerdem Cycloalkanon-Homologisierungen unter Variation der Diazokomponente durchführen. So zeigte es sich, daß es prinzipiell möglich ist, Diaryl- bzw. negativ substituierte Monoaryldiazoalkane unter ähnlichen Bedingungen einzusetzen.

Die Homologisierung der rein alicyclischen Ketone mit Phenyldiazomethan erfolgte vom Cyclobutanon an aufwärts bis zum Cyclopentadecanon mit Ausbeuten zwischen 30 und 60 %, die Homologisierung der Benzocyclanone vom Indanon bis zum Benzosuberon ergab Ausbeuten von 30-40 %. Umsetzungen des para-Methoxyphenyldiazomethans mit Cyclopentanon, -hexanon, -heptanon und -octanon führten in 25-30 %iger Ausbeute zu den entsprechenden para-Methoxyphenylcyclanonen. para-Methoxyphenyldiazomethan ist zwar

nukleophiler als Phenyldiazomethan, gleichzeitig aber auch zersetzlicher, während Diphenyldiazomethan zwar stabiler, aber wegen der erhöhten Mesomeriemöglichkeiten deutlich weniger nukleophil ist und infolgedessen beim Cyclohexanon nur noch mit 10 % Ausbeute zum Homoprodukt führt. Styryldiazomethan ist auf Grund seiner hohen Zersetzlichkeit für katalytische Umsetzungen nicht mehr geeignet.
Die Neigung zur Homologisierung von Carbeniumionen ist beim Phenyldiazomethan im Vergleich zum Diazomethan merklich abgeschwächt. Tritylchlorid führt in maximal 10 %iger Ausbeute zum Tetraphenyläthylen.
Die katalytische Verätherung von Alkoholen mit Diazoalkanen zeigt speziell beim Phenyldiazomethan hinsichtlich eines Katalysatorvergleiches Aluminiumchlorid-Bortrifluorid keine signifikanten Unterschiede. Die Ätherausbeuten liegen bei primären Alkoholen zwischen 40 und 50 %, bei sekundären Alkoholen bei 20 %. Eine der Polymethylenbildung analoge Polybenzylidenbildung wurde nicht beobachtet.
Die katalysierte Überführung substituierter aromatischer Aldehyde in die entsprechenden Benzylketone geling in Ausbeuten zwischen 40 und 60 %. Diese Verfahren kann bei der Darstellung bestimmter Desoxybenzoine von Vorteil sein.
Phenyldiazomethan eignet sich weiterhin ausgezeichnet zur Homologisierung heterocyclischer 6-Ringketone. Die Benzoylierung der aus den heterocyclischen Homophenylcyclanonen erhältlichen Alkohole führt in die Reihe der Kokainanaloga. Die Hydantoinierung der alicyclischen Phenylketone in die Reihe der Sedativa und die Hydantoinierung der heterocyclischen Phenylketone in die Gruppe der Morphinanaloga.
Die Hydantoinbildungstendenz als Funktion der Aktivität der Carbonylgruppe ist der Homologisierungstendenz des betreffenden Ketones annähernd proportional.

Die Homologisierung von $\alpha\beta$-ungesättigten Steroidketonen mit Phenyldiazomethan zeigt präparativ nur geringfügige Abweichungen von der üblichen Methodik. $\Delta^4$-Cholesten-3-on, Progesteron und Testosteronacetat lassen sich in 40 %iger Ausbeute in die phenylierten A-Homoprodukte über-

führen. Die intracyclische Benzalierung erfolgt dabei sowohl unter Erhalt als auch unter Trennung der Konjugation. UV- und IR-spektroskopische Analysen gestatten die sichere Unterscheidung zwischen konjugierten und nicht-konjugierten Phenyl-A-homo-steroiden. Die bei der säulenchromatographischen Fraktionierung bevorzugt paarweise anfallenden Isomeren konnten z.T. durch fraktionierte Kristallisation in die reinen Einzelisomeren aufgetrennt werden. Die Vermessung dieser Substanzen mit den Methoden der Kernresonanz und des Circulardichroismus führte zu schlüssigen Aussagen bezüglich der konfigurativen Anordnung der Phenylreste. Es gelang somit, bei einer Reihe von phenylierten A-homo-Steroiden neben der bereits bekannten Konformation auch die durch den aromatischen Substituenten bedingte Frage der Konfiguration mit einiger Sicherheit aufzuklären. Während die Phenyl-A-homo-progesterone keine besonderen gestagenen Eigenschaften entfalten, besitzen die Phenyl-A-homo-testosteronacetate z.T. eine gonadotrope Hemmwirkung als Folge einer partiellen Hypophysenblockierung.

# EXPERIMENTELLER TEIL

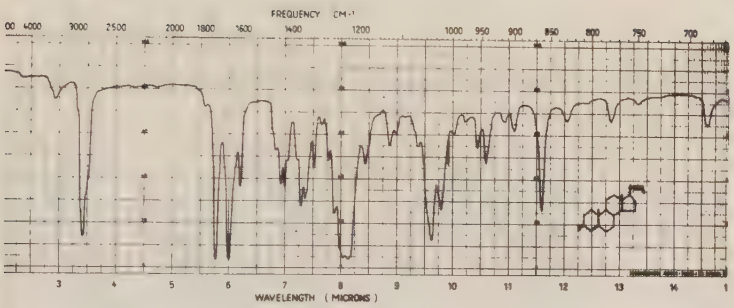
Tabelle XII

IR-Spektren von Steroidketonen und Phenyl-A-homo-steroidketonen

| | Phenyl | | | CH | $CH_3$ | CO | CO |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Val. | Ring | Wagging | Valenz | angular | cycloaliph. | aliphat. |
| $\Delta^4$ -Cholesten-3-on | | | | 2899 | 1375 | 1669 | |
| 4α-Phenyl-A-homo-cholesten-(4a)-on-(3) | 3030 | 1600<br>1500 | 700<br>740 | 2941 | 1380 | 1709 | |
| 3β-Phenyl-A-homo-cholesten-(4a)-on-(4) | 3030 | 1600<br>1490 | 700 | 2941 | 1380 | 1667 | |
| Progesteron | | | | 2900 | 1379 | 1665 | 1695 |
| 4β-Phenyl-A-homo-progesteron | 3030 | 1600 | 700 | 2941 | 1380 | 1709 | 1709 |
| Testosteronacetat | | | | 2941 | 1379 | 1667 | 1739 |
| 2α-Phenyl-testosteronacetat | 3030 | 1600 | 700 | 2941 | 1379 | 1661 | 1724 |
| 4α-Phenyl-A-homo-testosteronacetat | 3030 | 1600 | 700 | 2941 | 1380 | 1724 | 1695 |
| 3β-Phenyl-A-homo-testosteronacetat | 3030 | 1600<br>1490 | 695 | 2900 | 1380 | 1661 | 1724 |

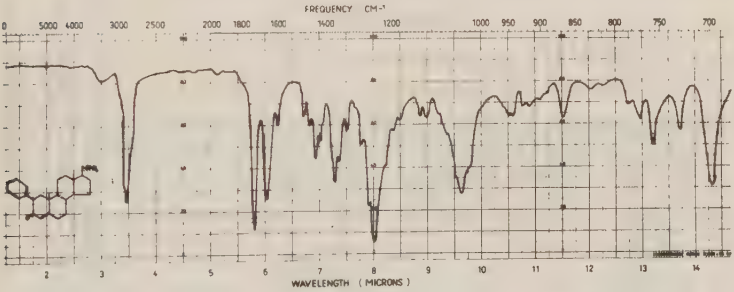
(sämtliche Zahlenangaben in $cm^{-1}$)

Abbild. 15



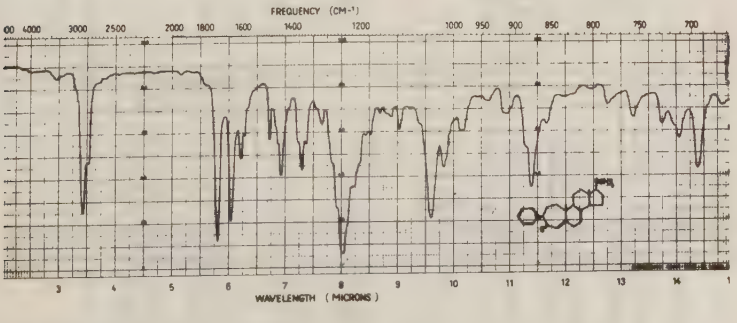

IR-Spektrum von Testosteronacetat in KBr

Abbild. 16



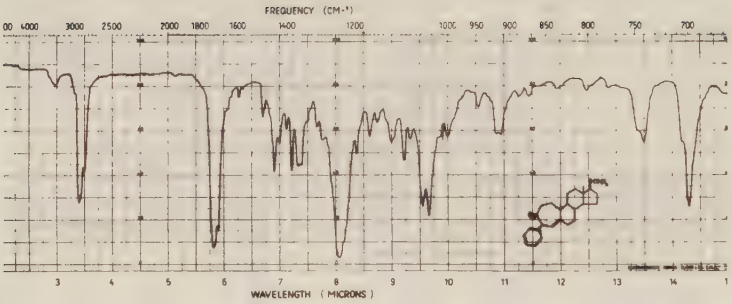

IR-Spektrum von 2$\alpha$ -Phenyl-testosteronacetat in KBr

Abbild. 17



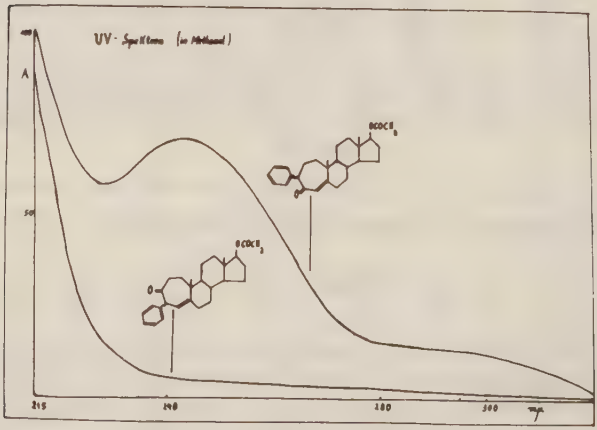

IR-Spektrum von 3$\beta$ -Phenyl-A-homo-testosteronacetat in KBr

Abbild. 18




IR-Spektrum von 4α -Phenyl-A-homo-testosteronacetat in KBr

Abbild. 19



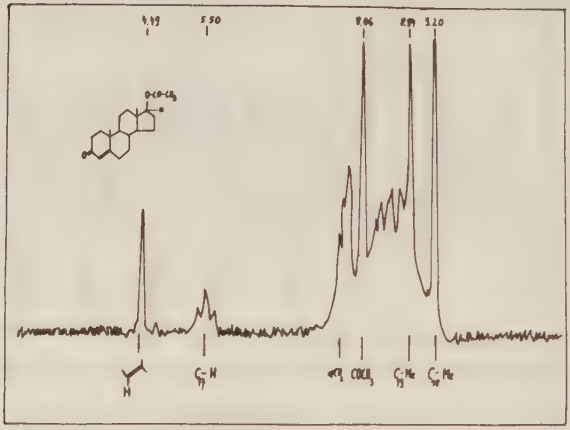

UV-Spektren von 3β -Phenyl-A-homo-testosteronacetat und 4α -Phenyl-A-homo-testosteronacetat in Methanol

Kernresonanzabsorptionen der Steroidketone und Phenyl-A-homo-steroidketone

| | Phenyl-H | Vinyl-H | $C_{17}$ | Benzal-H | $COCH_3$ | $C_{19}$-Methyl | $C_{18}$-Methyl |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 4α-Phenyl-A-homo-cholesten-(4a)-on-(3) | 2.80 | | 5.50 | | | 8.90 | 9.39 |
| 3β-Phenyl-A-homo-cholesten-(4a) on-(4) | 2.87 | | 5.54 | | | 8.72 | 9.32 |
| 4β-Phenyl-A-homo-progesteron | 2.75 | 4.77 | 5.42 | 6.42 | 7.91 | 8.85 | 9.38 |
| Isomerengemisch (Dünnsch.Chr. 2a,b) | 2.84 | 4.77<br>4.34 | 5.42 | | 8.04 | | 9.42 |
| 2α-Phenyltesto-steronacetat | 2.77 | 4.40 | 5.40 | | 8.09 | 8.96 | 9.26 |
| 4α-Phenyl-A-homo-testosteronacetat | 2.80 | 4.77 | 5.65 | | 8.08 | 8.93 | 9.29 |
| 3β-Phenyl-A-homo-testosteronacetat | 2.79 | 4.58 | 5.42 | 6.41 | 8.00 | 8.78 | 9.17 |
| Isomerengemisch (Dünnsch.Chr. 2a,b) | 2.88 | 4.48<br>4.77 | 5.65 | 6.37 | 8.08 | 8.89 | 9.25 |
| Testosteronacetat | | 4.49 | 5.50 | | 8.06 | 8.84 | 9.20 |

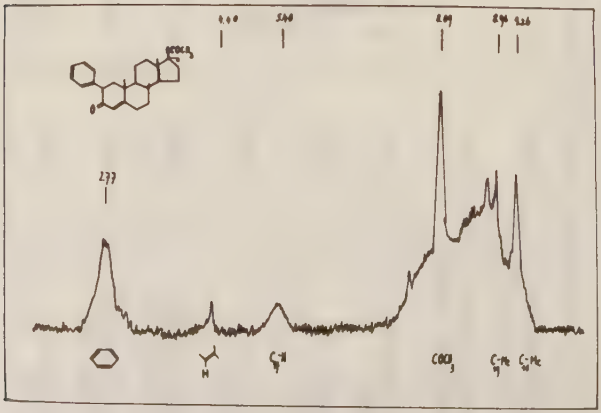
Die Angaben in τ beziehen sich auf TMS als Standard. Die Messungen erfolgten in $CCl_4$ bei 56,4 MHz.

Abbild. 20



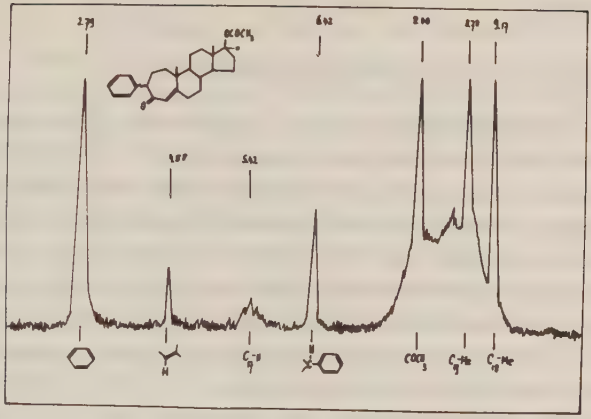
Kernresonanzspektrum von Testosteronacetat in $CCl_4$

Abbild. 21



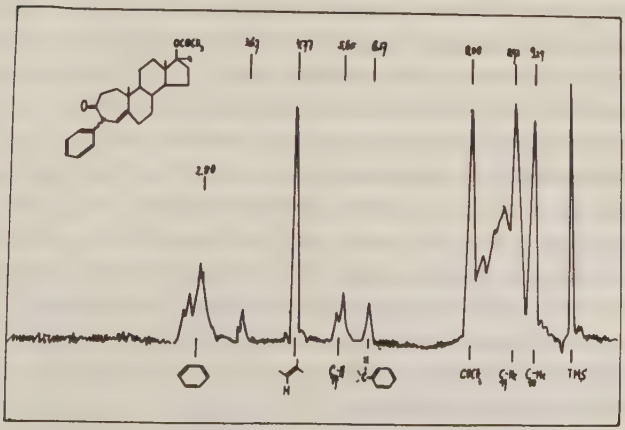
Kernresonanzspektrum von 2$\alpha$-Phenyl-testosteronacetat in $CCl_4$

Abbild. 22



Kernresonanzspektrum von 3β -Phenyl-A-homo-testosteron-acetat in $CCl_4$

Abbild. 23



Kernresonanzspektrum von 4α -Phenyl-A-homo-testosteron-acetat in $CCl_4$

## Beschreibung der Versuche

### Allgemeines

### Zur Darstellung des Phenyldiazomethans

1) Aus Nitrosobenzylharnstoff: Benzylamin (140 g = 1,3 Mol) wurde mit der berechneten Menge Salzsäure zu Benzylaminhydrochlorid umgesetzt und dieses durch mehrstündiges Erhitzen mit einer wäßrigen Harnstofflösung in Benzylharnstoff übergeführt. Da Benzylharnstoff in wäßrigem Medium in der Kälte schwerlöslich ist, wurde er in 50 %iger Essigsäure unter Zugabe von 60 ml konz. Schwefelsäure gelöst und mit konz. Natriumnitritlösung bei $+5^{\circ}$ nitrosiert. Die Ausbeute betrug 122 g = 55 % der Theorie. Zur Freisetzung des Phenyldiazomethans wurden 200 ml einer ätherischen Lösung von Nitrosobenzylharnstoff mit 60 %iger Kalilauge bei $0^{\circ}$ intensiv gerührt. Die Ätherphase war gegen Ende der Reaktion tiefrot gefärbt. Bezogen auf 20 g Nitrosobenzylharnstoff ergab jedoch die titrimetrische Gehaltsbestimmung nur eine Ausbeute von 22 % der Theorie entsprechend 200 ml einer 0,1 molaren Lösung.

2) Aus Azibenzil [51]: Ausgangssubstanz ist das Benzil, das zunächst mit 85 %igem Hydrazinhydrat durch Erhitzen in äthanolischer Lösung in praktisch quantitativer Ausbeute in das Monohydrazon übergeführt wird. Zur Darstellung des Azibenzils wird das Benzilmonohydrazon zusammen mit gelbem Quecksilberoxid und wasserfreiem Natriumsulfat mit Hilfe eines Rührers in absolutem Äther suspendiert und der Ablauf der Reaktion mit einigen ml äthanolischer Kalilauge katalysiert. Nach Abfiltrieren der Reaktionslösung und Abziehen des Äthers fällt das Azibenzil in einer Ausbeute von 83 % der Theorie an. Man erhält daraus das Phenyldiazomethan, wenn man auf die ätherische Azibenzillösung methanolische Natronlauge einwirken läßt. Das Phenyldiazomethan wird in der Ätherphase aufgenommen, diese abgetrennt, mit verdünnter Natronlauge gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet.

Die nach dieser Methode erzielten Ausbeuten lagen maximal bei 89 % der Theorie entsprechend 200 ml einer 0,2 molaren ätherischen Lösung.

3) Aus Benzalhydrazin: Man geht aus vom Benzaldehyd und setzt diesen in wäßrigem Medium mit Hydrazinsulfat und Ammoniak zu Benzalazin um. Letzteres wird durch überschüssiges, siedendes Hydrazinhydrat in Benzalhydrazin übergeführt. Die Dehydrierung zum Phenyldiazomethan erfolgt mit gelbem Quecksilberoxid in ätherischer oder petrolätherischer Lösung. Durch Zugabe katalytischer Mengen äthanolischer Kalilauge kann die Ausbeute wesentlich gesteigert werden. Es lassen sich nach dieser Methode bis zu 0,70 molare Lösungen der Diazoverbindung herstellen. Die bei den folgenden Versuchen eingesetzten Phenyldiazomethanlösungen wurden überwiegend nach diesem Verfahren dargestellt.

Da das Arbeiten mit Aluminiumchlorid ein möglichst wasserfreies Milieu voraussetzt, mußte die ätherische Phenyldiazomethanlösung zunächst noch über Natriumsulfat und dann noch kurz über festem Kaliumhydroxid getrocknet werden. Über Natriumsulfat ist die Lösung einige Tage ohne Zersetzung in der Kälte haltbar, dagegen beginnt über Kaliumhydroxid schon nach einigen Stunden merklicher Zerfall einzutreten. Die Gehaltsbestimmung der Phenyldiazomethanlösungen erfolgte durch Umsetzung mit berechneten Mengen m-Nitrobenzoesäure [51]. Der nicht umgesetzte Säureanteil wurde mit n/10 Natronlauge zurücktitriert. Die nach Abziehen des Lösungsmittels ermittelten gewichtsanalytischen Werte waren unbrauchbar, da sie zwangsläufig auch sämtliche Verunreinigungen des Phenyldiazomethans miterfaßten. Da sich Phenyldiazomethan bei der Destillation bereits zu zersetzen beginnt, konnte in dieser Art der Reinigung kein Vorteil erblickt werden. Sie erwies sich auch nicht als unbedingt notwendig, da geringfügige Verunreinigungen die Homologisierungsreaktionen nicht störten. Die Zugabe des Aluminiumchlorids erfolgte jedesmal in frisch pulverisiertem Zustand. Dies erschien besonders wichtig bei der Katalyse in Petroläther, wo sich das Aluminiumchlorid nicht löst und nur durch seine aktive Oberfläche wirken kann.

Allgemeine Versuchsbeschreibung

Die Apparatur, in der die Homologisierungsreaktionen durchgeführt wurden, bestand aus einem Dreihalskolben mit Rührer, Tropftrichter und Kaliumhydroxid-Trockenrohr. Diese Apparatur erwies sich auch für die anderen in der vorliegenden Arbeit erwähnten Umsetzungen als zweckmäßig. Der Dreihalskolben tauchte bis über die Hälfte in ein Eis-Wassergemisch. Auf diese Weise ließ sich während des ganzen Reaktionsverlaufes eine streng konstante und definierte Temperatur einhalten. Da bei der Umsetzung mit Diazoverbindungen beträchtliche Stickstoffmengen z.T. sehr schnell frei werden, mußte die Durchlässigkeit des Trockenrohres jedesmal genau geprüft werden. Die Tourenzahl des Rührers wurde so eingestellt, daß lokale Konzentrationserhöhungen der Diazoverbindung an der Eintropfstelle vermieden und außerdem beim Arbeiten in Petroläther das Aluminiumchlorid in Suspension gehalten werden konnte. Die umzusetzenden Carbonylverbindungen wurden in Äther oder in Petroläther vorgelegt und beim Erreichen der Eisbad-Temperatur mit dem Katalysator versetzt. Nach zwei bis vier Stunden war die Homologisierungsreaktion im allgemeinen beendet. Die Desaktivierung eventuell noch nicht vollständig umgesetzter Diazoverbindungen erfolgte durch Zugabe von verd. Salzsäure. Die entstandenen zwei Phasen wurden im Scheidetrichter getrennt und die organische Komponente zweimal mit Natriumbicarbonat und zweimal mit Kochsalzlösung ausgeschüttelt. Nach eintägigem Trocknen über Natriumsulfat wurde das Lösungsmittel abdestilliert und der die Umsetzungsprodukte enthaltende Rückstand entweder im Hochvakuum oder an der Säule fraktioniert. Die letzte Methode war vor allem bei sehr hoch siedenden Ketonen angezeigt und abgesehen von der Hochvakuumsublimation bei Steroiden bei der Trennung von Festsubstanzen unumgänglich. Mehrfaches Umkristallisieren der Reaktionsprodukte aus Lösungsmitteln verschiedener Polarität erlaubte zuweilen sogar Isomerentrennungen.

- Die Schmelz- und Siedepunkte sind nicht korrigiert.-

I) Zur Reaktion des Phenyldiazomethans mit cycloaliphatischen Ketonen

A) Mit Aluminiumchlorid als Katalysator

a) α-Phenylcycloheptanon

Versuch 1: 5 g (54 mMol) Cyclohexanon vom Kp 155° wurden in 50 ml absolutem Äther gelöst, im Reaktionsgefäß auf 0° abgekühlt und eine Spatelspitze Aluminiumchlorid zugegeben. Zu dieser Lösung wurden unter kräftigem Rühren 40 ml 0,25 molare (10 mMol) ätherische Phenyldiazomethanlösung zugetropft. Im weiteren Verlaufe der Umsetzung erfolgte jeweils bis zur Entfärbung der Reaktionslösung die Aluminiumchlorid-Zugabe in kleinen Anteilen. Die zugesetzte Gesamtmenge betrug am Ende der Reaktion 1 g. Nach der oben angegebenen Aufarbeitung wurde der Äther abgezogen und der ölige, gelblich gefärbte Rückstand wasserdampfdestilliert. Das Wasserdampfdestillat, das, falls man nicht zu heftig und zu lange Wasserdampf durch das Reaktionsgemisch geblasen hatte, ziemlich frei war von Benzalazin, wurde mit Kochsalz gesättigt, mehrere Male ausgeäthert, die vereinigten Ätherphasen über Natriumsulfat getrocknet und der Äther anschließend wieder abdestilliert. Die Fraktionierung des Rückstandes erfolgte im Ölpumpenvakuum und ergab folgende Anteile:

1. $Kp_{1,5}$ 34°; Cyclohexanon 4 g; gaschromatographisch nachgewiesen.
2. $Kp_{1,5}$ 50-60°; Benzylchlorid und Benzylalkohol; gaschromatographisch nachgewiesen durch Vergleich mit einer authentischen Mischprobe.
3. $Kp_{0,6}$ 101-103°; α-Phenylcycloheptanon (Lit.: $Kp_4$ 133 - 137°) 0,47 g, 25 % d.Th. bezogen auf eingesetztes Phenyldiazomethan.
4. $Kp_{0,6}$ 136-140°; Nachlauf aus Benzalazin bestehend. Nachweis durch Mischschmelzpunktsbestimmung mit einer reinen Probe.

Nachweis:
α-Phenylcycloheptanon: $C_{13}H_{16}O$ (188,27)
Dinitrophenylhydrazon (Äthanol) : Fp 169° (Lit.: 170-171°).
Ein Mischschmelzpunkt mit dem Dinitrophenylhydrazon der durch Methanolkatalyse gewonnenen Verbindung zeigte keine Depression.

5,070 mg Substanz geben 15,410 mg $CO_2$ und 3,780 mg $H_2O$

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Ber.: | C | 82,94 | H | 8,56 |
| Gef.: | C | 82,94 | H | 8,35 |

Versuch 2: 2,5 g (27 mMol) Cyclohexanon wurden mit 100 ml 0,3 molarer (30 mMol) ätherischer Phenyldiazomethanlösung umgesetzt. Zugabe von 1 g Aluminiumchlorid.
Cyclohexanon: 2 g (80%)
α-Phenylcycloheptanon: 0,5 g, 10 % d.Th. bezogen auf das Keton.

Versuch 3: 2,5 g (27 mMol) Cyclohexanon wurden mit 200 ml 0,3 molarer (60 mMol) ätherischer Phenyldiazomethanlösung unter Zugabe von 1,5 g Aluminiumchlorid umgesetzt.
Cyclohexanon: (80%)
α-Phenylcycloheptanon: 0,95 g, 20 % d.Th. bezogen auf das Keton.

Versuch 4: Methanolkatalyse: 2,4 g (25 mMol) Cyclohexanon wurden zusammen mit 100 ml 0,3 molarer (30 mMol) ätherischer Phenyldiazomethanlösung und 20 ml Methanol bei Raumtemperatur einen Tag stehen gelassen. Das nicht umgesetzte Phenyldiazomethan wurde mit verd. Salzsäure zerstört.
Cyclohexanon: 2,2 g (91,6 %)
α-Phenylcycloheptanon: wurde nicht gefunden.

Versuch 5: Methanolkatalyse: Ein Reaktionsgemisch aus 5 g (54 mMol) Cyclohexanon, 100 ml 0,2 molarer (20 mMol) ätherischer Phenyldiazomethanlösung und 20 ml Methanol, das drei Tage bei Raumtemp. sich selbst überlassen blieb, ergab bei der Aufarbeitung:
Cyclohexanon: 3,5 g (70 %)
α-Phenylcycloheptanon: 1,3 g, 34,6 % d.Th.

Nachweis: Durch IR-Spektrenvergleich mit der durch Aluminiumchloridkatalyse dargestellten Verbindung, sowie durch Bestimmung der Mischschmelzpunkte der Dinitrophenylhydrazone.

b) α -Phenylcyclooctanon

Versuch 1: 5 g (44 mMol) Cycloheptanon vom Kp 179-180° wurden in 50 ml Äther gelöst und unter Zugabe von insgesamt 1 g Aluminiumchlorid 60 ml 0,2 molare (12 mMol) ätherische Phenyldiazomethanlösung im Verlaufe einer Stunde zugetropft. Eine gleich zu Beginn einsetzende Gelbfärbung der Reaktionslösung zeigte starken Benzalazinanfall an. Nach der Aufarbeitung wurden folgende Fraktionen erhalten:

1. $Kp_{1,5}$ 39°, Cycloheptanon
2. $Kp_{1,5}$ 50-60°, Benzylchlorid und Benzylalkohol
3. $Kp_{1,5}$ 126-128°, α -Phenylcyclooctanon 0,6 g, 27 % d.Th. bezogen auf eingesetztes Phenyldiazomethan.
4. $Kp_{1,5}$ 128-140°, Benzalazin.

Versuch 2: 3,36 g (30 mMol) Cycloheptanon wurden mit 100 ml 0,35 molarer (35 mMol) Phenyldiazomethanlösung bei 25° umgesetzt. Die zugegebene Menge an Aluminiumchlorid betrug 1 g.

Cycloheptanon: 2,5 g (74,4 %)

α -Phenylcyclooctanon: 0,4 g, 6,6 % d.Th. bezogen auf das Keton

Nachweis:

α -Phenylcyclooctanon $C_{14}H_{18}O$ (202,29)

4,894 mg Subst.: 15,130 mg $CO_2$, 3,840 mg $H_2O$

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Ber.: | C | 84,12 | H | 8,96 |
| Gef.: | C | 84,38 | H | 8,78 |

c) α -Phenylcyclononanon

Versuch 1: 2,52 g (20 mMol) Cyclooctanon vom $Kp_{12}$ 73° wurden in 50 ml absolutem Äther gelöst und innerhalb einer Stunde

mit 100 ml 0,25 molarer (25 mMol) ätherischer Phenyldiazomethanlösung versetzt. Die Reaktion verbrauchte insgesamt 1 g Aluminiumchlorid. Nach der Aufarbeitung wurde das Reaktionsprodukt mit Wasserdampf destilliert, das Destillat ausgeäthert, getrocknet und im Säbelkolben fraktioniert.

1. $Kp_{1,5}$ 40-42°, Cyclooctanon 1,5 g (60 %), gaschromatographisch nachgewiesen.
2. $Kp_{1,5}$ 50°, Benzylchlorid
3. $Kp_{0,6}$ 115-118°, α-Phenylcyclononanon 1,1 g, 25,4 % d.Th. bezogen auf das Keton.

Identifizierung

α-Phenylcyclononanon $C_{15}H_{20}O$ (216,32)

5,452 mg Subst.: 16,680 mg $CO_2$, 4,350 mg $H_2O$

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Ber.: | C | 83,28 | H | 9,32 |
| Gef.: | C | 83,49 | H | 8,93 |

α-Phenylcyclononanondinitrophenylhydrazon (aus Äthanol)
Fp 160°

4,741 mg Subst.: 11,095 mg $CO_2$, 0,670 mg $H_2O$
2,880 mg Subst.: 0,373 $cm^3$ $N_2$, 25°, 725 mm

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Ber.: | C | 63,61 | H | 6,11 | N | 14,13 |
| Gef.: | C | 63,84 | H | 6,30 | N | 14,21 |

Versuch 2: 1,89 (15 mMol) Cyclooctanon, 200 ml 0,15 molare (30 mMol) ätherische Phenyldiazomethanlösung, 1,6 g Aluminiumchlorid.

Cyclooctanon: 0,9 g (47 %)
α-Phenylcyclononanon: 0,6 g, 18,5 % d.Th. bezogen auf das Keton.

Versuch 3: 12,6 g (100 mMol) Cyclooctanon, 200 ml 0,35 molare (70 mMol) Phenyldiazomethanlösung, 2 g Aluminiumchlorid. Das Reaktionsgemisch blieb nach Eintropfen der Diazolösung noch weitere 12 Stunden bei Raumtemperatur stehen.

Cyclooctanon: 11 g
α-Phenylcyclononanon: 1,2 g, 7,9 % d.Th. bezogen auf Phenyldiazomethan.

Versuch 4: 10,01 g (80 mMol) Cyclooctanon, 100 ml 0,4 molare (40 mMol) Phenyldiazomethanlösung, 1 g Aluminiumchlorid.

Cyclooctanon: 8 g
α-Phenylcyclononanon: 0,5 g, 5,7 % d.Th. bezogen auf Phenyldiazomethan.

Versuch 5: 2,52 g (20 mMol) Cyclooctanon, 100 ml 0,4 molare (40 mMol) Phenyldiazomethanlösung, 1 g Aluminiumchlorid.

Cyclooctanon: 1,5 g (60 %)
α-Phenylcyclononanon: 0,9 g, 21 % d.Th. bezogen auf das Keton.

Versuch 6: 3,78 g (30 mMol) Cyclooctanon, 100 ml 0,3 molare (30 mMol) Phenyldiazomethanlösung, 1 g Aluminiumchlorid.

Cyclooctanon: 2,5 g (66 %)
α-Phenylcyclononanon: 1,5 g, 23 % d.Th. bezogen auf das Keton.

Versuch 7: 2,52 g (20 mMol) Cyclooctanon, 50 ml 0,3 molare (15 mMol) Phenyldiazomethanlösung, 1 g Aluminiumchlorid.

Cyclooctanon: 2 g
α-Phenylcyclononanon: 0,2 g, 6,2 % d.Th. bezogen auf Phenyldiazomethan.

Versuch 8: 5,29 g (42 mMol) Cyclooctanon, 100 ml 0,4 molare (40 mMol) Phenyldiazomethanlösung, 1 g Aluminiumchlorid.

Cyclooctanon: 3 g
α-Phenylcyclononanon: 1,47 g, 17 % d.Th. bezogen auf Phenyldiazomethan.

B) Homologisierung mit Zirkontetrachlorid als Katalysator

Versuch 9: 3,78 g (30 mMol) Cyclooctanon wurden umgesetzt mit 100 ml 0,6 molarer (60 mMol) Phenyldiazomethanlösung. Insgesamt wurden während des Reaktionsverlaufes 1,8 g Zirkontetrachlorid zugegeben.

Cyclooctanon: 3 g (79 %)
α-Phenylcyclononanon: 1,5 g, 23 % d.Th. bezogen auf das Keton.

Versuch 10: 8,82 g (70 mMol)Cyclooctanon, 250 ml 0,3 molare (75 mMol) Phenyldiazomethanlösung, 2 g Zirkontetrachlorid.

Cyclooctanon: 7 g
$\alpha$-Phenylcyclononanon: 1 g, 6,6 % d.Th. bezogen auf das Keton.

Versuch 11: 10,01 g (80 mMol) Cyclooctanon, 100 ml 0,4 molare (40 mMol) Phenyldiazomethanlösung, 1,5 g Zirkontetrachlorid.

Cyclooctanon: 8 g
$\alpha$-Phenylcyclononanon: 1 g, 11,5 % d.Th. bezogen auf Phenyldiazomethan.

C) Homologisierung mit Zinkchlorid als Katalysator

Versuch 12: 5,04 g (40 mMol) Cyclooctanon wurden umgesetzt mit 100 ml 0,45 molarer (45 mMol) Phenyldiazomethanlösung, dabei wurden insgesamt 1,5 g Zinkchlorid zugegeben.

Cyclooctanon: 9 g
$\alpha$-Phenylcyclononanon: 0,49 g, 6 % d.Th. bezogen auf das Keton.

Versuch 13: 10,08 g (80 mMol) Cyclooctanon, 100 ml 0,4 molare (40 mMol) Phenyldiazomethanlösung, 2 g Zinkchlorid.

Cyclooctanon: 9 g
$\alpha$-Phenylcyclononanon: 0,4 g, 4,6 % d.Th. bezogen auf Phenyldiazomethan.

d) $\alpha$-Phenylcyclodecanon

Versuch 1: 3 g (21,4 mMol) Cyclononanon vom $Kp_{12}$ 93-95° wurden mit 83 ml 0,3 molarer (25 mMol) Phenyldiazomethanlösung unter Zugabe von insgesamt 1 g Aluminiumchlorid umgesetzt. Die Eintropf- und Rührdauer betrug 2 Stunden. Nach beendeter Umsetzung wurde das Reaktionsgemisch, um von der Hauptmenge an Benzalazin abzutrennen, wasserdampfdestilliert. Das ausgeätherte Wasserdampfdestillat blieb einen Tag über Natriumsulfat stehen. Nach Abziehen des Äthers wurde der Rückstand im Ölpumpenvakuum fraktioniert.

1. $Kp_{0,6}$ 50-52°, Cyclononanon 2,5 g (83,3 %)
2. $Kp_{0,6}$ 128-130°, α -Phenylcyclodecanon 0,2 g, 4 % d.Th. bezogen auf das Keton.

Identifizierung

α -Phenylcyclodecanon $C_{16}H_{22}O$ (230,35)

CH - Bestimmung nach W. W a l i s c h [52]:

0,9936 mg Substanz eingewogen

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Ber.: | C | 83,43 | H | 9,63 |
| Gef.: | C | 83,53 | H | 9,26 |

Versuch 2: 3 g (21,4 mMol) Cyclononanon, 120 ml 0,25 molare (30 mMol) Phenyldiazomethanlösung, 1 g Aluminiumchlorid.

Cyclononanon: 2 g (66,6 %)

α -Phenylcyclodecanon: 0,3 g, 6 % d.Th. bezogen auf das Keton.

D) Homologisierung in Petroläther als Lösungsmittel

Es wird im Folgenden darauf verzichtet, die Zwischenfraktionen anzuführen. Nicht umgesetztes Cycloalkanon und Benzylchlorid gingen bei der Hochvakuumdestillation (0,01 Torr) im Durchschnitt 10-15° tiefer als bisher über. Zur Reaktionseinleitung und -beschleunigung wurden jeweils einige ml abs. Äther zugesetzt. Da bei allen Versuchen mit Phenyldiazomethanüberschuß gearbeitet wurde, sind die Ausbeuten durchweg auf die eingesetzten Ketone bezogen.

a) α -Phenylcyclopentanon

3,5 g (50 mMol) Cyclobutanon wurden in 50 ml niedrig siedendem Petroläther gelöst und bei 0° unter kräftigem Rühren frisch pulverisiertes Aluminiumchlorid zugegeben. Das Eintropfen der ebenfalls petrolätherischen Phenyldiazomethanlösung (60 mMol in 100 ml) verteilte sich über einen Zeitraum von zwei Stunden , in deren Verlauf insgesamt 1 g Aluminiumchlorid zugegeben wurden. Nach beendeter Umsetzung erfolgte die übliche Aufarbeitung mit verd. Salzsäure, Natriumbicarbonat- und Kochsalzlösung. Das petrolätherische

Reaktionsgemisch blieb nach gründlichem Ausschütteln mit den angeführten Lösungen noch einen Tag über Natriumsulfat stehen. Nach Abdestillieren des Petroläthers bei Normaldruck wurde der Rückstand im Hochvakuum fraktioniert.

$Kp_{0,01}$ 90°, Fp 36° (Lit.: 37°), α-Phenylcyclopentanon 1,2 g, 15 % d.Th.

Identifizierung

α-Phenylcyclopentanon $C_{11}H_{12}O$ (160,21)

Molekulargewichtsbestimmung
11,2899 g Benzol, 0,1114 g Substanz $\Delta T = 0,312°$
Gef.: 162

5,019 mg Subst.: 15,145 mg $CO_2$, 3,330 mg $H_2O$

Ber.: C 82,46 H 7,55
Gef.: C 82,35 H 7,41

α-Phenylcyclopentanon-2,4-dinitrophenylhydrazon (aus Äthanol) Fp 144° (Lit.: 146°)

3,627 mg Subst.: 7,990 mg $CO_2$, 1,560 mg $H_2O$
2,002 mg Subst.: 0,307 $cm^3$ $N_2$, 28°, 729 mm

$C_{17}H_{16}O_4N_4$ Ber.: C 59,99 H 4,74 N 16,46
Gef.: C 60,12 H 4,81 N 16,71

b) α-Phenylcyclohexanon

4,2 g (50 mMol) Cyclopentanon wurden in 50 ml Petroläther gelöst und innerhalb drei Stunden 100 ml petrolätherische Phenyldiazomethanlösung (60 mMol) zugetropft. Reaktionstemp. 0°. Zugesetzte Menge an Aluminiumchlorid 1,2 g.

1. $Kp_{0,01}$ 85°, Fp 52°, α-Phenylcyclohexanon 2,2 g, 25 % d.Th.
2. $Kp_{0,01}$ 200-220°, Fp 169°, α,α'-Diphenylcycloheptanon 0,38 g, 3 % d.Th.

Der Hauptanteil an Diphenylcyclanon wurde aus dem Destillationsrückstand mit siedendem Petroläther eluiert.

Identifizierung

1. α-Phenylcyclohexanon $C_{12}H_{14}O$ (174,23)

Molekulargewichtsbestimmung
10,0399 g Benzol, 0,0429 g Substanz $\Delta$ T = 0,125°
Gef.: 174

4,828 mg Subst.: 15,265 mg $CO_2$, 3,340 mg $H_2O$

Ber.: C 82,72 H 8,10
Gef.: C 82,51 H 7,77

2. α,α'-Diphenylcycloheptanon $C_{19}H_{20}O$ (264,35)

Molekulargewichtsbestimmung
9,8657 g Benzol, 0,1247 g Subst. $\Delta$ T = 0,243°
Gef.: 265,7

4,440 mg Subst.: 14,055 mg $CO_2$, 3,030 mg $H_2O$

Ber.: C 86,32 H 7,63
Gef.: C 86,40 H 7,64

α-Phenylcycloheptanon

5 g (54 mMol) Cyclohexanon wurden in 50 ml niedrig siedendem Petroläther gelöst, 1,3 g Aluminiumchlorid zugegeben und bei 0° tropfenweise mit 100 ml 0,6 molarer (60 mMol) petrolätherischer Phenyldiazomethanlösung versetzt.

1. $Kp_{0,01}$ 95°, α-Phenylcycloheptanon 4 g, 60 % d.Th.
2. Fp 118°, α,α' -Diphenylcyclooctanon 0,57 g, 4 % d.Th.

Identifizierung

1. α-Phenylcycloheptanon $C_{13}H_{16}O$ (188,27)

Durch Vergleich der IR-Spektren mit dem auf S. 75 beschriebenen Produkt. Die 2,4-Dinitrophenylhydrazone zeigen keine Mischschmelzpunktsdepression.

Molekulargewichtsbestimmung
9,670 g Benzol, 0,0728 g Subst. $\Delta$ T = 0,205°
Gef.: 187,3

α-Phenylcycloheptanon-2,4-dinitrophenylhydrazon Fp 170°

4,278 mg Subst.: 9,740 mg $CO_2$, 2,030 mg $H_2O$
3,168 mg Subst.: 0,446 $cm^3$ $N_2$, 25°, 726 mm

Ber.: C 61,94 H 5,47 N 15,21
Gef.: C 62,16 H 5,32 N 15,40

2. α,α'-Diphenylcyclooctanon $C_{20}H_{22}O$ (278,39)

5,050 mg Subst.: 15,915 mg $CO_2$, 3,570 mg $H_2O$

Ber.: C 86,28 H 7,96
Gef.: C 86,03 H 7,91

d) α-Phenylcyclooctanon

4,8 g (40 mMol) Cycloheptanon wurden innerhalb von drei Stunden unter Zugabe von 1 g Aluminiumchlorid mit 100 ml 0,4 molarer (40 mMol) petrolätherischer Phenyldiazomethanlösung umgesetzt.

1. $Kp_{0,01}$ 115°, α-Phenylcyclooctanon 3,5 g, 41 % d.Th.
2. Fp 110°, α,α'-Diphenylcyclononanon 0,37 g, 3 % d.Th.

Identifizierung

1. α-Phenylcyclooctanon $C_{14}H_{18}O$ (202,29)

Durch IR-Spektrenvergleich und Mischschmelzpunktsbestimmung der 2,4-Dinitrophenylhydrazone mit dem auf S. 77 dargestellten Produkt.

Molekulargewichtsbestimmmung
9,6513 g Benzol, 0,1083 g Subst. $\Delta$ T = 0,278°
Gef.: 205,6

α-Phenylcyclooctanon-2,4-dinitrophenylhydrazon: Fp 148°

4,608 mg Subst.: 10,585 mg $CO_2$, 2,340 mg $H_2O$
3,007 mg Subst.: 0,407 $cm^3$ $N_2$, 25°, 726 mm

Ber.: C 62,81 H 5,80 N 14,65
Gef.: C 62,71 H 5,68 N 14,82

2. α,α-Diphenylcyclononanon $C_{21}H_{24}O$ (292,4)

4,725 mg Subst.: 14,915 mg $CO_2$, 3,400 mg $H_2O$

Ber.: C 86,25 H 8,27
Gef.: C 86, 17 H 8,06

e) α-Phenylcyclononanon

Versuch 1: 2,52 g (20 mMol) Cyclooctanon wurden in 50 ml Petroläther gelöst und unter allmählicher Zugabe von insgesamt 1 g Aluminiumchlorid mit 100 ml 0,6 molarer (60 mMol) petrolätherischer Phenyldiazomethanlösung versetzt.

1. $Kp_{0,01}$ 106°, α-Phenylcyclononanon 1,6 g, 37 % d.Th.
2. Fp 107°, α,α'-Diphenylcyclodecanon 0,6 g, 10 % d.Th.

Identifizierung

1. α-Phenylcyclononanon $C_{15}H_{20}O$ (216,32)

Durch IR-Spektrenvergleiche mit dem auf S. 78 dargestellten Produkt, sowie durch Mischschmelzpunktsbestimmung der 2,4-Dinitrophenylhydrazone.

Molekulargewichtsbestimmung
9,5416 g Benzol, 0,1076 g Subst. $\Delta T = 0,267°$
Gef.: 216

2. α,α'-Diphenylcyclodecanon $C_{22}H_{26}O$ (306,41)

Molekulargewichtsbestimmung
10,8462 g Benzol, 0,1260 g Subst. $\Delta T = 0,194°$
Gef.: 306

4,867 mg Subst.: 15,385 mg $CO_2$, 3,540 mg $H_2O$

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Ber.: | C | 86,24 | H | 8,54 |
| Gef.: | C | 86,26 | H | 8,14 |

Versuch 2: 3,15 g (25 mMol) Cyclooctanon, 75 ml 0,4 molare (30 mMol) petrolätherische Phenyldiazomethanlösung, 1 g Aluminiumchlorid.

1. α-Phenylcyclononanon 2,2 g, 40 % d.Th.
2. α,α'-Diphenylcyclodecanon 0,6 g, 8 % d.Th.

f) α-Phenylcyclodecanon

Versuch 1: 3 g (21,4 mMol) Cyclononanon wurden in 50 ml Petroläther gelöst und innerhalb von drei Stunden mit 60 ml 0,5 molarer (30 mMol) petrolätherischer Phenyldiazomethanlösung versetzt. Dabei wurden insgesamt 1,2 g Aluminiumchlorid zugegeben.

1. $Kp_{0,01}$ 125°, α-Phenylcyclodecanon Fp 38°
1,4 g, 30 % d.Th.
2. Fp 102°, α,α'-Diphenylcycloundecanon 0,27 g, 4 % d.Th.

Identifizierung

1. α-Phenylcyclodecanon $C_{16}H_{22}O$ (230,35)

Molekulargewichtsbestimmung
9,8558 g Benzol, 0,0542 g Subst. $\Delta T = 0{,}124^{\circ}$
Gef.: 226,3

4,665 mg Subst.: 14,335 mg $CO_2$, 4,050 mg $H_2O$

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Ber.: | C | 83,43 | H | 9,63 |
| Gef.: | C | 83,90 | H | 9,72 |

$\alpha$-Phenylcyclodecanon-2,4-dinitrophenylhydrazon: Fp 98°

4,582 mg Subst.: 10,790 mg $CO_2$, 2,470 mg $H_2O$
3,021 mg Subst.: 0,376 $cm^3$ $N_2$, 25°, 724 mm

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Ber.: | C | 64,37 | H | 6,39 | N | 13,65 |
| Gef.: | C | 64,27 | H | 6,03 | N | 13,58 |

2.$\alpha,\alpha'$-Diphenylcycloundecanon $C_{23}H_{28}O$ (320,45)

5,001 mg Subst.: 15,730 mg $CO_2$, 3,880 mg $H_2O$

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Ber.: | C | 86,20 | H | 8,80 |
| Gef.: | C | 85,84 | H | 8,68 |

Versuch 2: 2 g (14,2 mMol) Cyclononanon, 50 ml 0,4 molare (20 mMol) petrolätherische Phenyldiazomethanlösung, 1 g Aluminiumchlorid.

1. $\alpha$-Phenylcyclodecanon 1,2 g, 35 % d.Th.
2.$\alpha,\alpha'$-Diphenylcycloundecanon 0,18 g, 4 % d.Th.

g)$\alpha$-Phenylcycloundecanon

Versuch 1: 2,31 g (15 mMol) Cyclodecanon vom $Kp_{12}$ 100-102° wurden in 50 ml Petroläther umgesetzt mit 75 ml 0,4 molarer (30 mMol) petrolätherischer Phenyldiazomethanlösung. Die innerhalb von drei Stunden zugesetzte Menge an Aluminiumchlorid betrug 1 g.

1. $Kp_{0,01}$ 122°, $\alpha$-Phenylcycloundecanon 1,1 g, 30 % d.Th.
2. Fp 114°, $\alpha,\alpha'$-Diphenylcyclododecanon 0,4 g, 8 % d.Th.

Identifizierung

1. $\alpha$-Phenylcycloundecanon $C_{17}H_{24}O$ (244,38)

Molekulargewichtsbestimmung
10,2884 g Benzol, 0,1431 g Subst. $\Delta T = 0{,}298^{\circ}$
Gef.: 238,4

4,485 mg Subst.: 13,685 mg $CO_2$, 3,720 mg $H_2O$

Ber.: C 83,55 H 9,89
Gef.: C 83,20 H 9,82

2. α,α'-Diphenylcyclododecanon $C_{24}H_{30}O$ (334,48)

Molekulargewichtsbestimmung
10,6909 g Benzol, 0,09409 g Subst. $\Delta T = 0,133^\circ$
Gef.: 337,6

4,600 mg Subst.: 14,520 mg $CO_2$, 3,750 mg $H_2O$

Ber.: C 86,17 H 9,04
Gef.: C 86,15 H 9,13

Versuch 2: 2 g (11 mMol) Cyclodecanon, 37,5 ml 0,4 molare (15 mMol) petrolätherische Phenyldiazomethanlösung, 1,2 g Aluminiumchlorid.

1. α-Phenylcycloundecanon 1,1 g, 34 % d.Th.
2. α,α'-Diphenylcyclododecanon 0,27 g, 6 % d.Th.

h) α-Phenylcyclododecanon

2,1 g (12,5 mMol) Cycloundecanon vom $Kp_{10}$ 106° in 50 ml Petroläther wurden umgesetzt mit 37,5 ml 0,4 molarer (15 mMol) petrolätherischer Phenyldiazomethanlösung . Zugabe von insgesamt 1 g Aluminiumchlorid.

1. $Kp_{0,01}$ 132°, α-Phenylcyclododecanon, Fp 67°
1,5 g, 46 % d.Th.
2. Fp 159°, α,α'-Diphenylcyclotridecanon 0,31 g, 7 % d.Th.

Identifizierung

1. α-Phenylcyclododecanon $C_{18}H_{26}O$ (258,39)

Molekulargewichtsbestimmung
11,5244 g Benzol, 0,0122 g Subst. $\Delta T = 0,021^\circ$
Gef.: 258

4,466 mg Subst.: 14,280 mg $CO_2$, 4,160 mg $H_2O$

Ber.: C 83,66 H 10,14
Gef.: C 83,67 H 9,99

2. α,α'-Diphenylcyclotridecanon $C_{25}H_{32}O$ (348,53)

3,365 mg Subst.: 10,615 mg $CO_2$, 2,790 mg $H_2O$

Ber.: C 86,15 H 9,25
Gef.: C 86,10 H 9,28

i) α-Phenylcyclotridecanon

3,64 g (20 mMol) Cyclododecanon vom $Kp_{12}$ 125° wurden in 50 ml Petroläther gelöst und mit 75 ml 0,4 molarer (30 mMol) petrolätherischer Phenyldiazomethanlösung innerhalb von vier Stunden unter Zugabe von 1,5 g Aluminiumchlorid umgesetzt.

1. $Kp_{0,01}$ 145°, α-Phenylcyclotridecanon, Fp 73°
   2,7 g, 50 % d.Th.
2. Fp 128°, α,α'-Diphenylcyclotetradecanon 0,6 g, 8,3 % d. Th.

Identifizierung

1. α-Phenylcyclotridecanon $C_{19}H_{28}O$ (272,41)

Molekulargewichtsbestimmung
11,0856 g Benzol, 0,0064 g Subst. $\Delta T = 0,011°$
Gef.: 268

4,903 mg Subst.: 15,106 mg $CO_2$, 4,340 mg $H_2O$
Ber.: C 83,77 H 10,36
Gef.: C 84,08 H 9,98

2. α,α'-Diphenylcyclotetradecanon $C_{26}H_{34}O$ (362,56)

4,899 mg Subst.: 15,430 mg $CO_2$, 4,140 mg $H_2O$
Ber.: C 86,13 H 9,45
Gef.: C 86,00 H 9,46

j) α-Phenylcyclotetradecanon

2,9 g (15 mMol) Cyclotridecanon vom $Kp_{12}$ 138° wurden in 50 ml Petroläther gelöst und innerhalb von vier Stunden mit 33,3 ml 0,6 molarer (20 mMol) petrolätherischer Phenyldiazomethanlösung umgesetzt. Zugegeben wurden während des Reaktionsverlaufes 0,5 g Aluminiumchlorid.

1. $Kp_{0,01}$ 150°, α-Phenylcyclotetradecanon, Fp 58°
   1,9 g, 45 % d.Th.
2. Fp 114°, α,α'-Diphenylcyclopentadecanon
   0,2 g , 3,6 % d.Th.

Identifizierung

α-Phenylcyclotetradecanon $C_{20}H_{30}O$ (286,44)

Molekulargewichtsbestimmung
10,8452 g Benzol, 0,1042 g Subst. $\Delta T = 0{,}170^{\circ}$
Gef.: 282

5,100 mg Subst.: 15,695 mg $CO_2$, 4,780 mg $H_2O$

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Ber.: | C | 83,86 | H | 10,55 |
| Gef.: | C | 83,95 | H | 10,49 |

α-Phenylcyclotetradecanon-2,4-dinitrophenylhydrazon: Fp 121°

4,132 mg Subst.: 10,140 mg $CO_2$, 2,720 mg $H_2O$
2,890 mg Subst.: 0,320 $cm^3$ $N_2$, 25°, 728 mm

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Ber.: | C | 66,93 | H | 7,35 | N 12,01 |
| Gef.: | C | 66,98 | H | 7,37 | N 12,13 |

2.α,α'-Diphenylcyclopentadecanon $C_{27}H_{36}O$ (376,56)

3,219 mg Subst.: 10,145 mg $CO_2$, 2,740 mg $H_2O$

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Ber.: | C | 86,12 | H | 9,64 |
| Gef.: | C | 86,02 | H | 9,53 |

k) α-Phenylcyclohexadecanon

4,5 g (20 mMol) Cyclopentadecanon vom $Kp_{2,5}$ 135-138° wurden in 50 ml Petroläther gelöst und bei 0° innerhalb von zwei Stunden mit 50 ml 0,6 molarer (30 mMol) petrolätherischer Phenyldiazomethanlösung versetzt. Zugabe von insgesamt 1 g Aluminiumchlorid. Die säulenchromatographische Trennung an Aluminiumoxid nach Woelm ergab:

1. Fp 55°, α-Phenylcyclohexadecanon 1,89 g, 30 % d.Th.
2. Fp 87°,α,α'-Diphenylcycloheptadecanon 0,81 g, 10 % d.Th.

Identifizierung

1. α-Phenylcyclohexadecanon $C_{22}H_{34}O$ (314,49)

Molekulargewichtsbestimmung
9,3266 g Benzol, 0,1571 g Subst. $\Delta T = 0{,}275^{\circ}$
Gef.: 312,6

4,981 mg Subst.: 15,455 mg $CO_2$, 4,650 mg $H_2O$

Ber.: C 84,01 H 10,90
Gef.: C 84,09 H 10,45

2. α,α'-Diphenylcycloheptadecanon $C_{29}H_{40}O$ (404,61)

Molekulargewichtsbestimmung
11,1959 g Benzol, 0,0244 g Subst. $\Delta T = 0{,}028^{\circ}$
Gef.: 397

3,763 mg Subst.: 11,825 mg $CO_2$, 3,370 mg $H_2O$

Ber.: C 86,08 H 9,97
Gef.: C 85,77 H 10,03

Von sämtlichen Phenyl- und Diphenylcyclanonen wurden IR-Spektren aufgenommen. Sie stehen jeweils im Einklang mit der angenommenen Struktur.

II) Zur Reaktion des Phenyldiazomethans mit substituierten Cycloalkanonen

a) α-Phenyltetralon-(1)

4,9 g (40 mMol) Indanon-(1) wurden in 50 ml Petroläther gelöst und bei $0^{\circ}$ unter Zugabe von insgesamt 1 g Aluminiumchlorid mit 80 ml 0,6 molarer (48 mMol) petrolätherischer Phenyldiazomethanlösung umgesetzt.

$Kp_{0,01}$ $150^{\circ}$, α-Phenyltetralon-(1), Fp $78^{\circ}$ (Lit.: $79^{\circ}$)
3,4 g, 40 % d.Th.

Identifizierung

α-Phenyltetralon-(1) $C_{16}H_{14}O$ (222,27)

Molekulargewichtsbestimmung
9,3371 g Benzol, 0,05123 g Subst. $\Delta T = 0{,}123^{\circ}$
Gef.: 223,5

IR- und UV-Spektren weisen auf eine konjugierte Anordnung der Carbonylgruppe hin.

4,403 mg Subst.: 13,970 mg $CO_2$, 2,53 mg $H_2O$

Ber.: C 86,45 H 6,35
Gef.: C 86,59 H 6,43

b) $\alpha$-Phenylbenzosuberon-(1)

5,11 g (35 mMol) Tetralon-(1) vom $Kp_{12}$ 125-126° wurden in 50 ml Petroläther gelöst und bei 0° innerhalb von drei Stunden mit 80 ml 0,5 molarer (40 mMol) petrolätherischer Phenyldiazomethanlösung versetzt. Zugabe von 1,3 g Aluminiumchlorid.

$Kp_{0,01}$ 144-148°, $\alpha$-Phenylbenzosuberon-(1) 3,2 g, 40 % d.Th.

Identifizierung

$\alpha$-Phenylbenzosuberon-(1) $C_{17}H_{16}O$ (236,30)

5,028 mg Subst.: 15,590 mg $CO_2$, 2,950 mg $H_2O$

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Ber.: | C | 86,40 | H | 6,83 |
| Gef.: | C | 86,42 | H | 6,57 |

Die Verbindung ist durch Methanolkatalyse nicht zugänglich. Das IR-Spektrum zeigt die konjugierte Anordnung der Carbonylgruppe (CO-Bande bei 1667 $cm^{-1}$).

c) $\alpha$-Phenyl-benzocyclooctanon-(1)

5 g (31,2 mMol) Benzosuberon-(1) vom $Kp_{0,6}$ 92-96° wurden in 50 ml Petroläther gelöst und bei 0° mit 70 ml 0,6 molarer (42 mMol) petrolätherischer Phenyldiazomethanlösung versetzt. Zugabe von insgesamt 1 g Aluminiumchlorid.

$Kp_{0,01}$ 158°, $\alpha$-Phenyl-benzocyclooctanon-(1) 2,4 g, 30 % d.Th.

Identifizierung

$\alpha$-Phenyl-benzocyclooctanon-(1) $C_{18}H_{18}O$ (250,32)

4,385 mg Subst.: 13,820 mg $CO_2$, 2,960 mg $H_2O$

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Ber.: | C | 86,36 | H | 7,25 |
| Gef.: | C | 86,01 | H | 7,55 |

Das IR-Spektrum zeigt wiederum die konjugierte Anordnung der Carbonylgruppe (CO-Bande bei 1667 $cm^{-1}$).

d) $\alpha$-Phenyl-homo-norcampher

5 g (45,4 mMol) Norcampher wurden in 50 ml Petroläther gelöst und bei 0° mit 100 ml 0,6 molarer (60 mMol) petrol-

ätherischer Phenyldiazomethanlösung versetzt. Zugabe von 1,2 g Aluminiumchlorid.

$Kp_{0,01}$ 100-105°, $\alpha$-Phenyl-homo-norcampher 2,3 g, 25 % d.Th.

Identifizierung

$\alpha$-Phenyl-homo-norcampher $C_{14}H_{16}O$ (200,27)

14,685 mg Subst.: 3,490 mg $CO_2$, 3,920 mg $H_2O$

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Ber.: | C | 83,96 | H | 8,05 |
| Gef.: | C | 83,61 | H | 8,12 |

Versuch 2: 5 g (45,4 mMol) Norcampher, 100 ml 0,6 molare (60 mMol) petrolätherische Phenyldiazomethanlösung. 0°. 1,2 g Bortrifluoridätherat.

$Kp_{0,01}$ 100-105°, $\alpha$-Phenyl-homo-norcampher 2 g, 22 % d.Th.

III) Zur Reaktion des Phenyldiazomethans mit Carbeniumionen

Tetraphenyläthylen

2,78 g (10 mMol) Tritylchlorid wurden in einem Methylenchlorid/Petroläther-Gemisch gelöst und unter Zugabe von insgesamt 1 g Aluminiumchlorid nach und nach mit 50 ml 0,6 molarer (30 mMol) petrolätherischer Phenyldiazomethanlösung versetzt. Das Reaktionsprodukt wurde anschließend 10 Stunden mit Pyridin am Rückfluß erhitzt und nach der Aufarbeitung säulenchromatographisch an Aluminiumoxid nach Woelm aufgetrennt.

1. Fp 112°, Tritylchlorid 1 g, 36 %
2. Fp 224°, Tetraphenyläthylen 0,33 g, 10 % d.Th.

Identifizierung

Tetraphenyläthylen $C_{26}H_{20}$ (332,42)

Schmelzpunkt und IR-Spektrum stehen im Einklang mit den entsprechenden Daten einer authentischen Vergleichsprobe.

IV) Zur Reaktion des Phenyldiazomethans mit Triphenylphosphin

Triphenyl-benzylidenphosphazin

2 g (7,64 mMol) Triphenylphosphin wurden in 20 ml Petrol-

äther gelöst und mit 15 ml 0,6 molarer (9 mMol) petrolätherischer Phenyldiazomethanlösung versetzt. Nach eintägigem Stehen des Gemisches bei Raumtemperatur hatten sich große, farblose Kristalle abgeschieden.

Fp 132°, Triphenyl-benzylidenphosphazin 2,63 g, 90 % d.Th.

Identifizierung

Triphenyl-benzylidenphosphazin $C_{25}H_{21}N_2P$ (380,23)

Das IR-Spektrum zeigt deutlich die Phosphor- und Azingruppierung.

4,757 mg Subst.: 13,820 mg $CO_2$, 2,330 mg $H_2O$
9,350 mg Subst.: 51,820 mg Ammoniumphosphormolybdat
Der Stickstoff wurde als Differenz zu 100 bestimmt.

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Ber.: | C | 78,93 | H | 5,56 | P | 8,14 | N | 7,36 |
| Gef.: | C | 79,29 | H | 5,48 | P | 8,05 | N | 7,18 |

V) Zur Reaktion des p-Methoxyphenyldiazomethans mit cycloaliphatischen Ketonen

Darstellung des p-Methoxyphenyldiazomethans

Die Diazoverbindung wird analog dem Phenyldiazomethan durch Oxydation des entsprechenden Hydrazons mit gelbem Quecksilberoxid dargestellt. Dazu wird zunächst die berechnete Menge Anisaldazin, das aus Anisaldehyd und Hydrazinsulfat zugänglich ist, mit Hydrazinhydrat zum Hydrazon umgesetzt. Das Hydrazon wird in Äther oder Petroläther bei 0° zur Diazoverbindung dehydriert. Die Lösungen in Petroläther sind maximal 0,15 molar, in Äther 0,6 molar. Sie sind wenig beständig und zersetzen sich leicht unter Azinrückbildung.

a) 2-(4'-Methoxyphenyl)-cyclohexanon

4,2 g (50 mMol) Cyclopentanon wurden in 50 ml Petroläther gelöst und bei 0° unter Zugabe von insgesamt 1 g Aluminiumchlorid im Verlaufe von 4 Stunden mit 100 ml 0,15 molarer (15 mMol) petrolätherischer p-Methoxyphenyldiazomethan-

lösung versetzt.

$Kp_{0,01}$ 135-138°, 2-(4'-Methoxyphenyl)-cyclohexanon, Fp 82°
0,75 g, 25 % d.Th.

Identifizierung

2-(4'-Methoxyphenyl)-cyclohexanon $C_{13}H_{16}O_2$ (204,26)

Die Lage der CO-, $CH_3O$-, $CH_2$- und $C_6H_5$-Banden im IR-Spektrum entspricht der angenommenen Struktur der Verbindung.

5,050 mg Subst.: 14,160 mg $CO_2$, 3,470 mg $H_2O$

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Ber.: | C | 76,44 | H | 7,90 |
| Gef.: | C | 76,54 | H | 7,69 |

b) 2-(4'-Methoxyphenyl)-cycloheptanon

4,9 g (50 mMol) Cyclohexanon wurden in 50 ml Petroläther gelöst und bei 0° mit 100 ml 0,15 molarer (15 mMol) petrolätherischer p-Methoxyphenyldiazomethanlösung umgesetzt. Reaktionsdauer 3 Stunden. Zugabe von 1,3 g Aluminiumchlorid.

$Kp_{0,01}$ 130°, 2-(4'-Methoxyphenyl)-cycloheptanon, Fp 56°
(Lit.: 56-58°), 0,96 g, 30 % d.Th.

Identifizierung

2-(4'-Methoxyphenyl)-cycloheptanon $C_{14}H_{18}O_2$ (218,28)

3,879 mg Subst.: 10,850 mg $CO_2$, 2,840 mg $H_2O$

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Ber.: | C | 77,03 | H | 8,31 |
| Gef.: | C | 77,36 | H | 8,21 |

Das IR-Spektrum steht im Einklang mit der postulierten Strukturformel.

c) 2-(4'-Methoxyphenyl)-cyclooctanon

4 g (35,6 mMol) Cycloheptanon wurden in 50 ml Petroläther gelöst und bei 0° innerhalb von 3 Stunden mit 100 ml 0,15 molarer petrolätherischer p-Methoxyphenyldiazomethanlösung versetzt. Zugabe von 1 g Aluminiumchlorid.

$Kp_{0,01}$ 148-152°, 2-(4'-Methoxyphenyl)-cyclooctanon
0,85 g, 25 % d.Th.

Identifizierung

2-(4'-Methoxyphenyl)-cyclooctanon $C_{16}H_{22}O_2$ (246,34)

4,092 mg Subst.: 11,690 mg $CO_2$, 3,270 mg $H_2O$

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Ber.: | C | 78,01 | H | 9,00 |
| Gef.: | C | 77,98 | H | 8,95 |

VI) Zur Reaktion des Diphenyldiazomethans mit Cyclohexanon

$\alpha,\alpha$-Diphenylcycloheptanon

4,6 g (50 mMol) Cyclohexanon wurden in 50 ml Äther gelöst und bei Raumtemperatur unter Zugabe von insgesamt 1,5 g Aluminiumchlorid mit 100 ml ätherischer Diphenyldiazomethanlösung (3,67 g ≙ 18,9 mMol) versetzt. Reaktionsdauer 24 Stunden. Nach der Aufarbeitung des Reaktionsproduktes wurde die Verbindung durch fraktionierte Kristallisation von mitgebildetem Azin abgetrennt.

Fp 91-92°, $\alpha,\alpha$-Diphenylcycloheptanon, $Fp_{Lit.}$: 92-93°
0,5 g, 10% d.Th.

Identifizierung

$\alpha,\alpha$-Diphenylcycloheptanon $C_{19}H_{20}O$ (264,35)

4,828 mg Subst.: 15,265 mg $CO_2$, 3,340 mg $H_2O$

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Ber.: | C | 86,32 | H | 7,63 |
| Gef.: | C | 86,30 | H | 7,74 |

VII) Die lewissäurenkatalysierte Ketonisierung von Aldehyden mit Phenyldiazomethan und rein aliphatischen Diazoalkanen

Die Versuche wurden in der Weise durchgeführt, daß jeweils 50 mMol des Ketones in Petroläther mit 60 mMol der Diazoverbindung bei 0° unter Zugabe katalytischer Mengen Aluminiumchlorid umgesetzt wurden.

a) Phenylaceton

2,2 g (50 mMol) Acetaldehyd, 100 ml 0,6 molare (60 mMol)

petrolätherische Phenyldiazomethanlösung. 1 g Aluminiumchlorid.

$Kp_{0,01}$ 50°, $Kp_{760}$ 210-212°, Phenylaceton 4 g, 60 % d.Th.

Identifizierung

Phenylaceton $C_9H_{10}O$ (134,17)

Molekulargewichtsbestimmmung
9,364 g Benzol, 0,0499 g Subst. $\Delta T = 0,202°$
Gef.: 134,8

3,436 mg Subst.: 10,140 mg $CO_2$, 2,320 mg $H_2O$

Ber.: C 80,56 H 7,51
Gef.: C 80,56 H 7,56

b) Acetophenon

5,3 g (50 mMol) Benzaldehyd, 100 ml 0,6 molare (60 mMol) ätherische Diazomethanlösung. 1 g Aluminiumchlorid.

1. $Kp_{760}$ 195°, Acetophenon 2,7 g, 45 % d.Th.
2. $Kp_{760}$ 212°, Phenylaceton 1g, 15 % d.Th.

Identifizierung

1. Acetophenon $C_8H_8O$ (120,14)

Das IR-Spektrum der erhaltenen Verbindung ist mit dem des Acetophenons identisch.

2. Phenylaceton $C_9H_{10}O$ (134,17)

Das IR-Spektrum zeigt nicht mehr die konjugierte Anordnung der Carbonylgruppe wie im Acetophenon. Es ist identisch mit einer authentischen Vergleichsprobe. Die gaschromatographische Analyse von 1) und 2) anhand reiner Vergleichssubstanzen beweist ebenfalls eindeutig das Vorliegen der beiden postulierten Verbindungen.

c) Benzyläthylketon

6 g (50 mMol) Phenylacetaldehyd, 120 ml 0,5 molare (60 mMol) ätherische Diazoäthanlösung. 1 g Aluminiumchlorid.

$Kp_{12}$ 108°, Benzyläthylketon 5 g, 68 % d.Th.

Identifizierung

Benzyläthylketon $C_{10}H_{12}O$ (148,20)

Molekulargewichtsbestimmung
10,074 g Benzol, 0,1153 g Subst. $\Delta T = 0,392^{\circ}$
Gef.: 149,2

4,378 mg Subst.: 12,980 mg $CO_2$, 3,210 mg $H_2O$

Ber.: C 81,04 H 8,16
Gef.: C 80,92 H 8,21

d) 1,3-Diphenylaceton

6 g (50 mMol) Phenylacetaldehyd, 100 ml 0,6 molare (60 mMol) petrolätherische Phenyldiazomethanlösung. 1,2 g Aluminiumchlorid.

Fp 34°, 1,3-Diphenylaceton 4,2 g, 40 % d.Th.

Identifizierung

1,3-Diphenylaceton $C_{15}H_{14}O$ (210,26)

0,8084 mg Subst.: nach W.Walisch

Ber.: C 85,68 H 6,71
Gef.: C 85,44 H 6,60

e) 4-Methoxy-desoxybenzoin $C_{15}H_{14}O_2$

6,8 g (50 mMol) Anisaldehyd, 100 ml 0,6 molare (60 mMol) petrolätherische Phenyldiazomethanlösung. 1,3 g Aluminiumchlorid.

Fp 75°, 4-Methoxy-desoxybenzoin (Lit.: Fp 76°)
4,5 g, 40 % d.Th.

Identifizierung

4-Methoxy-desoxybenzoin $C_{15}H_{14}O_2$ (226,26)

0,646 mg Subst.: nach W.Walisch

Ber.: C 79,62 H 6,24
Gef.: C 79,46 H 6,03

f) 4-Isopropyl-desoxybenzoin

7,4 g (50 mMol) Cuminaldehyd, 100 ml 0,6 molare (60 mMol) petrolätherische Phenyldiazomethanlösung. Reaktionstemp. 0°.

Zugabe von insgesamt 1,3 g Aluminiumchlorid.

Fp 65°, 4-Isopropyldesoxybenzoin 4,7 g, 40 % d.Th.

Identifizierung

4-Isopropyl-desoxybenzoin $C_{17}H_{18}O$ (238,31)

0,748 mg Subst.: nach W.Walisch

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Ber.: | C | 85,67 | H | 7,61 |
| Gef.: | C | 85,43 | H | 7,49 |

g) Desoxybenzoin

5,3 g (50 mMol) Benzaldehyd, 100 ml 0,6 molare (60 mMol) petrolätherische Phenyldiazomethanlösung. 1,3 g Aluminiumchlorid.

Fp 56°, Desoxybenzoin 5g, 51 % d. Th.

Identifizierung

Desoxybenzoin $C_{14}H_{12}O$ (196,24)

Durch IR-Spektrenvergleich und Mischschmelzpunktsbestimmung mit einer authentischen Vergleichsprobe.

h) 4-Aza-desoxybenzoin

5,35 g (50 mMol) Pyridinaldehyd-(4), 100 ml 0,6 molare (60 mMol) petrolätherische Phenyldiazomethanlösung.

Fp 89°, 4-Aza-desoxybenzoin 4,9 g, 50 % d.Th.

Identifizierung

4-Aza-desoxybenzoin $C_{13}H_{11}ON$ (197,23)

4,489 mg Subst.: 13,010 mg $CO_2$, 2,260 mg $H_2O$
3,424 mg Subst.: 0,231 $cm^3$ $N_2$, 25°, 732 mm

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Ber.: | C | 79,16 | H | 5,62 | N | 7,10 |
| Gef.: | C | 79,09 | H | 5,64 | N | 7,44 |

VIII) Die lewissäurenkatalysierte Verätherung von Alkoholen mit Phenyldiazomethan und rein aliphatischen Diazoalkanen

Die Versuche wurden derart durchgeführt, daß jeweils der

betreffende Alkohol in Petroläther oder Äther vorgelegt wurde. In Gegenwart katalytischer Mengen Aluminiumchlorid bzw. Bortrifluoridätherat erfolgte dann die Zugabe der ebenfalls in Petroläther oder Äther gelösten Diazoverbindung.

a) Methylbenzyläther

1) 37,5 mMol petrolätherische Phenyldiazomethanlösung, 5 g (156 mMol) Methanol. 1 g Aluminiumchlorid.

   $Kp_{20}$ 134°, Methylbenzyläther 2,15 g, 47 % d.Th.

2) 4,1 g (37,9 mMol) Benzylalkohol, 50 ml 0,47 molare (23,5 mMol) ätherische Diazomethanlösung. 1 g Aluminiumchlorid.

   $Kp_{20}$ 134°, Methylbenzyläther 1,72 g, 60 % d.Th.

Identifizierung

Methylbenzyläther: Durch gaschromatographischen Vergleich der nach 1) und 2) erhaltenen Substanzen, sowie durch Vergleich mit einem aus Benzylbromid und Methanol dargestellten Methylbenzyläther.

b) Äthylbenzyläther

1) 37,5 mMol petrolätherische Phenyldiazomethanlösung, 5 g (108 mMol) Äthanol. 1 g Aluminiumchlorid.

   $Kp_{20}$ 138°, Äthylbenzyläther 2,2 g, 44 % d.Th.

2) 5,4 g (50 mMol) Benzylalkohol, 80 ml 0,5 molare (40 mMol) ätherische Diazoäthanlösung. 1 g Aluminiumchlorid.

   $Kp_{20}$ 138-140°, Äthylbenzyläther 2,5 g, 45 % d.Th.

Identifizierung

Äthylbenzyläther: Durch gaschromatographischen Vergleich der nach 1) und 2) erhaltenen Produkte.

c) Propylbenzyläther

1) 37,5 mMol petrolätherische Phenyldiazomethanlösung, 6,3 g (105 mMol) n-Propanol. 1 g Aluminiumchlorid.

   $Kp_{20}$ 148°, Propylbenzyläther 2,3 g, 41 % d.Th.

2) 5,4 g (50 mMol) Benzylalkohol, 100 ml 0,4 molare (40 mMol) ätherische Diazopropanlösung. 1 g Aluminiumchlorid.

$Kp_{20}$ 149°, Propylbenzyläther 2,6 g, 43 % d.Th.

Identifizierung

Propylbenzyläther: Durch gaschromatographischen Vergleich der nach 1) und 2) hergestellten Produkte.

d) Butylbenzyläther

1) 37,5 mMol petrolätherische Phenyldiazomethanlösung, 7,7 g (105 mMol) n-Butanol. 1 g Aluminiumchlorid.

$Kp_{0,8}$ 60°, Butylbenzyläther 2g, 32 % d.Th.

2) 5,4 g (50 mMol) Benzylalkohol, 100 ml 0,4 molare (40 mMol) ätherische Diazobutanlösung. 1 g Aluminiumchlorid.

$Kp_{0,8}$ 60°, Butylbenzyläther 2,1 g, 32 % d.Th.

Identifizierung

Butylbenzyläther: Durch gaschromatographischen Vergleich der nach 1) und 2) dargestellten Produkte.

e) Isopropylbenzyläther

1) 37,5 mMol petrolätherische Phenyldiazomethanlösung, 6,3 g (105 mMol) Isopropanol. 1 g Aluminiumchlorid.

$Kp_{0,6}$ 35°, Isopropylbenzyläther 1 g, 19 % d.Th.

2) 5,4 g (50 mMol) Benzylalkohol, 100 ml 0,2 molare (20 mMol) toluolische Diazoisopropanlösung. 1 g Aluminiumchlorid.

$Kp_{0,6}$ 36°, Isopropylbenzyläther 0,6 g, 21 % d.Th.

Identifizierung

Isopropylbenzyläther: Durch gaschromatographischen Vergleich der nach 1) und 2) dargestellten Produkte, sowie durch IR-spektroskopischen Vergleich mit einem aus Benzylbromid und Isopropanol hergestellten Isopropylbenzyläther.

f) Isobutylbenzyläther

1) 37,5 mMol petrolätherische Phenyldiazomethanlösung, 7,7 g (105 mMol) Isobutanol. 1 g Aluminiumchlorid.

$Kp_{0,8}$ 48°, Isobutylbenzyläther 0,8 g, 12 % d.Th.

2) 5,4 g (50 mMol) Benzylalkohol, 100 ml 0,4 molare (40mMol) ätherische Diazoisobutanlösung. 1 g Aluminiumchlorid.

$Kp_{0,8}$ 48°, Isobutylbenzyläther 1,6 g, 24 % d.Th.

3) 5,4 g (50 mMol) Benylalkohol, 100 ml 0,6 molare (60 mMol) ätherische Diazoisobutanlösung. a) 1,2 ml Bortrifluoridätherat, b) 1 g Aluminiumchlorid.

a) Isobutylbenzyläther 4 g, 49 % d.Th.
b) Isobutylbenzyläther 4,1 g, 50 % d.Th.

4) 3,7 g (50 mMol) Isobutanol, 100 ml 0,65 molare (65 mMol) petrolätherische Phenyldiazomethanlösung. a) 1,2 ml Bortrifluoridätherat, b) Aluminiumchlorid 1 g.

a) Isobutylbenzyläther 3,3 g, 40 % d.Th.
b) Isobutylbenzyläther 3,4 g, 41 % d.Th.

Identifizierung

Isobutylbenzyläther: Durch gaschromatographischen Vergleich von 1), 2) und 3).

IX) Zur Reaktion des Phenyldiazomethans mit N-Methyl-piperidon-(4), sowie Darstellung einiger Derivate des Folgeproduktes

1-Methyl-1-aza-4-phenyl-cycloheptanon-(5)

Versuch 1: 5,6 g (50 mMol) N-Methyl-piperidon-(4) wurden in 50 ml Petroläther gelöst und bei 0° mit 100 ml 0,6 molarer (60 mMol) petrolätherischer Phenyldiazomethanlösung versetzt. Zugabe von insgesamt 1 g Aluminiumchlorid.

$Kp_{0,01}$ 125-127°, 1-Methyl-1-aza-4-phenyl-cycloheptanon-(5) 4 g, 40 % d.Th.

Versuch 2: 12,4 g (110 mMol) N-Methyl-piperidon-(4), 100 ml 0,7 molare (70 mMol) petrolätherische Phenyldiazomethan-

lösung, 30 ml Methanol (als Katalysator). Aufarbeitung nach 24 Stunden.

$Kp_{0,01}$ 125-127°, 1-Methyl-1-aza-4-phenyl-cycloheptanon-(5)
8,5 g, 60 % d.Th.

Identifizierung

1-Methyl-1-aza-4-phenyl-cycloheptanon-(5) $C_{13}H_{17}ON$ (203,27)

Das IR-Spektrum steht im Einklang mit der angenommenen Struktur.

4,580 mg Subst.: 12,885 mg $CO_2$, 3,350 mg $H_2O$
3,210 mg Subst.: 0,207 $cm^3$ $N_2$, 23°, 733 mm

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Ber.: | C | 76,81 | H | 8,43 | N 6,89 |
| Gef.: | C | 76,80 | H | 8,19 | N 7,18 |

1-Methyl-1-aza-4-phenyl-cycloheptanon-(5)-2,4-dinitrophenylhydrazon · $H_2SO_4$ : Fp 124°

4,947 mg Subst.: 8,675 mg $CO_2$, 1,780 mg $H_2O$
3,270 mg Subst.: 0,495 $cm^3$ $N_2$, 24°, 719 mm

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Ber.: | C | 48,05 | H | 16,29 | N 3,97 |
| Gef.: | C | 47,86 | H | 16,48 | N 4,03 |

a) 1-Methyl-1-aza-4-phenyl-cycloheptyl-benzoat-(5)-hydrochlorid

1,5 g 1-Methyl-1-aza-4-phenyl-cycloheptanon-(5) wurden in 20 ml Äther gelöst und zu einer kräftig gerührten Suspension von Lithiumaluminiumhydrid in Äther getropft. Nach drei Stunden wurde unter Eiskühlung zersetzt, alkalisch gemacht, abfiltriert und ausgeäthert. Der entstandene Alkohol ließ sich mit Benzoylchlorid als Ester-hydrochlorid abfangen.

Fp 198°, Ausbeute 0,8 g, 31 % bezogen auf das Keton.

Identifizierung

1-Methyl-1-aza-4-phenyl-cycloheptyl-benzoat-(5)-hydrochlorid $C_{20}H_{23}O_2N \cdot HCl$ (345,71)

4,240 mg Subst.: 10,815 mg $CO_2$, 2,490 mg $H_2O$
3,122 mg Subst.: 0,117 $cm^3$ $N_2$, 23°, 743 mm
4,706 mg Subst.: 1,900 mg AgCl

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Ber.: | C | 69,34 | H | 6,93 | N | 4,05 | Cl 10,22 |
| Gef.: | C | 69,62 | H | 6,57 | N | 4,23 | Cl 9,98 |

b) 2-Methyl-5-phenyl-indolo-(3,2-c)-tetrahydro-azepin·$H_2SO_4$

1,5 g (7,4 mMol) 1-Methyl-1-aza-4-phenyl-cycloheptanon-(5) wurden eine Stunde lang zusammen mit 1,08 g (10 mMol) Phenylhydrazin auf dem Wasserbad erwärmt, das Reaktionsprodukt mit verd. Schwefelsäure übergossen, kurz aufgekocht und eine weitere Stunde in der Wärme digeriert. Zur Aufarbeitung wurde das Reaktionsmilieu alkalisiert, ausgeäthert, die Ätherphase über eine Aluminiumoxidsäule gereinigt und die Verbindung wieder in das schwefelsaure Salz übergeführt.

Ausbeute: 0,3 g, 10,8 % d.Th. bezogen auf die Ausgangsverbindung. Fp 130°

Identifizierung

2-Methyl-5-phenyl-indolo-(3,2-c)-tetrahydro-azepin·$H_2SO_4$

$C_{19}H_{20}N_2 \cdot H_2SO_4$ (374,38)

4,914 mg Subst.: 10,845 mg $CO_2$, 2,960 mg $H_2O$
3,272 mg Subst.: 0,210 $cm^3$ $N_2$, 26°, 730 mm

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Ber.: | C | 60,95 | H | 6,92 | N | 7,48 |
| Gef.: | C | 61,04 | H | 6,83 | N | 7,12 |

X) Zur Darstellung der Hydantoine

Zur Überführung von Carbonylverbindungen in Hydantoinderivate werden 20 mMol des betreffenden Ketons zusammen mit 80 mMol (7,68 g) Ammoniumcarbonat und 40 mMol Kalium- oder Natriumcyanid in 50 ml 50 %igem Äthanol gelöst und bei Raumtemperatur oder Temperaturen bis zu 60° einige Stunden sich selbst überlassen. Nach anschließendem Einengen und Ansäuern der Reaktionslösungen fallen die Hydantoine in dicken Flocken aus.
Auf diese Weise wurden folgende 5,5-Hydantoine dargestellt:

a) Cyclohexanon-hydantoin

Fp 220°. Ausbeute 1,68 g, 50 % d.Th. Identifizierung: IR-spektroskopisch. (Lit. Fp 222°)

b) Cycloheptanon-hydantoin

Fp 216° (Lit.: 217°). Ausbeute 1,43 g, 40 % d.Th.

Identifizierung: Cycloheptanon-hydantoin $C_9H_{14}O_2N_2$

4,145 mg Subst.: 9,050 mg $CO_2$, 2,930 mg $H_2O$ (182,22)
3,398 mg Subst.: 0,465 $cm^3$ $N_2$, 21°, 734 mm

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Ber.: | C | 59,32 | H | 7,74 | N 15,37 |
| Gef.: | C | 59,46 | H | 7,90 | N 15,35 |

c) Cyclooctanon-hydantoin $C_{10}H_{16}O_2N_2$ (196,24)

Fp 244° (Lit.: 246°). Ausbeute 0,58 g, 15 % d.Th.

Identifizierung

4,428 mg Subst.: 9,935 mg $CO_2$, 3,170 mg $H_2O$
3,440 mg Subst.: 0,455 $cm^3$ $N_2$, 26°, 732 mm

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Ber.: | C | 61,20 | H | 8,22 | N 14,28 |
| Gef.: | C | 61,32 | H | 8,02 | N 14,55 |

d) α-Phenyl-cycloheptanon-hydantoin $C_{15}H_{18}O_2N_2$ (258,31)

Fp 198°. Ausbeute 0,51 g, 10 % d.Th.

Identifizierung

5,030 mg Subst.: 12,885 mg $CO_2$, 3,200 mg $H_2O$
3,387 mg Subst.: 0,325 $cm^3$ $N_2$, 23°, 741 mm

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Ber.: | C | 69,74 | H | 7,02 | N 10,85 |
| Gef.: | C | 69,75 | H | 7,12 | N 10,81 |

e) α -Phenylcyclooctanon-hydantoin $C_{16}H_{20}O_2N_2$ (272,34)

Fp 182°. Ausbeute 0,53 g, 10 % d.Th.

Identifizierung

4,866 mg Subst.: 12,300 mg $CO_2$, 3,169 mg $H_2O$
2,886 mg Subst.: 0,271 $cm^3$ $N_2$, 28°, 717 mm

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Ber.: | C | 70,56 | H | 7,40 | N 10,29 |
| Gef.: | C | 70,35 | H | 7,23 | N 10,05 |

f) Tetralon-(1)-hydantoin $C_{12}H_{12}N_2O_2$ (216,32)

Fp 233°. Ausbeute 0,43 g, 10 % d.Th.

Identifizierung

4,323 mg Subst.: 10,565 mg $CO_2$, 2,120 mg $H_2O$
3,012 mg Subst.: 0,354 $cm^3$ $N_2$, 26°, 732 mm

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Ber.: | C | 66,65 | H | 5,59 | N 12,96 |
| Gef.: | C | 66,70 | H | 5,49 | N 12,93 |

g) Benzosuberon-hydantoin $C_{13}H_{14}O_2N_2$ (230,26)

Fp 200°. Ausbeute 0,46 g, 10 % d.Th.

Identifizierung

4,658 mg Subst.: 11,550 mg $CO_2$, 2,660 mg $H_2O$
3,240 mg Subst.: 0,362 $cm^3$ $N_2$, 25°, 724 mm

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Ber.: | C | 67,81 | H | 6,13 | N 12,17 |
| Gef.: | C | 67,68 | H | 6,39 | N 12,20 |

h) Norcampher-hydantoin $C_9H_{12}O_2N_2$ (180,20)

Fp 280°. Ausbeute 0,67 g, 20 % d.Th.

Identifizierung

4,309 mg Subst.: 9,505 mg $CO_2$, 2,560 mg $H_2O$
3,298 mg Subst.: 0,464 $cm^3$ $N_2$, 25°, 734 mm

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Ber.: | C | 59,98 | H | 6,71 | N 15,55 |
| Gef.: | C | 60,20 | H | 6,65 | N 15,56 |

i) 1-Methyl-1-aza-4-phenyl-cycloheptanon-(5)-hydantoin

$C_{15}H_{19}O_2N_3$ (273,33) ; Fp 215°. Ausbeute 1,35 g, 25 % d.Th.

Identifizierung

4,423 mg Subst.: 10,690 mg $CO_2$, 2,670 mg $H_2O$
3,028 mg Subst.: 0,432 $cm^3$ $N_2$, 28°, 733 mm

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Ber.: | C | 65,91 | H | 7,01 | N 15,37 |
| Gef.: | C | 65,96 | H | 6,76 | N 15,34 |

j) γ-Pyridinaldehyd-hydantoin $C_8H_7O_2N_3$ $H_2O$

Fp 290°. Ausbeute 1,45 g, 40 % d.Th.

Identifizierung

4,300 mg Subst.: 7,800 mg $CO_2$, 1,700 mg $H_2O$
2,960 mg Subst.: 0,584$cm^3$ $N_2$, 26°, 723 mm

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Ber.: | C | 49,23 | H | 4,65 | N 21,53 |
| Gef.: | C | 49,51 | H | 4,42 | N 21,44 |

XI) Zur Reaktion des Phenyldiazomethans mit Steroidketonen

Alle Schmelzpunkte sind unkorrigiert. Die Säulenchromatographie erfolgte an desaktiviertem Aluminiumoxid nach Woelm. Zur Desaktivierung wurden jeweils 200 g neutrales $Al_2O_3$ mit 16 ml Wasser mehrere Stunden geschüttelt. Die Dünnschichtchromatographie wurde auf Kieselgel-$GF_{254}$-Platten (Merck, Darmstadt) (20× 20 cm), Schichthöhe 0,25 mm, durchgeführt.

2 α -Phenyl-testosteronacetat

3,97 g (12 mMol) Testosteronacetat wurden in 100 ml abs. Äther bei 0° mit einigen Tropfen 4n HBr versetzt und in dem Maße wie Entfärbung erfolgte 3,9 g Brom (49 mMol) zugegeben. Als Lösungsmittel des Broms diente Eisessig.

Fp 172-174°, 2α,6β-Dibromtestosteronacetat 3,51 g, 60 % d.Th., $UV_{max}$ 240 mμ ($\log\varepsilon$ = 4,10)

3,51 g (7,2 mMol) 2α,6β-Dibromtestosteronacetat wurden in 100 ml abs. Äther gelöst und unter Kühlung und kräftigem Rühren tropfenweise unter Stickstoffatmosphäre mit einer ätherischen Lösung von insgesamt 1,45 g (8mMol) Phenylmagnesiumbromid versetzt. Nach der üblichen Aufarbeitung wurde der Reaktionsrückstand mit Zinkstaub und Eisessig behandelt, ausgeäthert und chromatographiert.

Fp 158°, 2α-Phenyltestosteronacetat 0,4 g, 13,7 % d. Th. bezogen auf 2α,6β-Dibromtestosteronacetat.

Identifizierung

2α-Phenyltestosteronacetat $C_{27}H_{34}O_3$ (406,57)

Molekulargewichtsbestimmung
10,6752 g Benzol, 26,57 mg Subst. $\Delta$ T = 0,031°
Gef.: 408

4,879 mg Subst.: 14,255 mg $CO_2$, 3,660 mg $H_2O$

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Ber.: | C | 79,76 | H | 8,43 |
| Gef.: | C | 79,75 | H | 8,40 |

A) Phenyl-A-homo-testosteronacetat

3,3 g (10 mMol) Testosteronacetat wurden in 50 ml Petroläther/Methylenchlorid (5:1) gelöst, einige ml abs. Äther hinzugefügt und unter Rühren mit einer katalytischen Menge Aluminiumchlorid versetzt. Zu dieser Lösung tropfte man unter weiterem Rühren 50 ml einer 0,6 molaren (30 mMol) petrolätherischen Phenyldiazomethanlösung. Die Umsetzung war nach ca. drei Stunden beendet. Nach der üblichen Aufarbeitung wurde das ölige Rohprodukt in etwas Benzol/Petroläther aufgenommen und an desaktiviertem Aluminiumoxid fraktioniert.
Gesamtausbeute 1,76 g, 42 % d.Th.

Isomerenpaar 1 (Gemisch der Form NK): Fp 75-77°
IR-Banden (in $CCl_4$) 1734 $cm^{-1}$

0,8143 mg Subst.: nach W.Walisch

$C_{28}H_{36}O_3$ (420,57) Ber.: C 79,96 H 8,63
Gef.: C 80,43 H 8,72

Mol.-Gew. 410

Isomerenpaar 2 (Gemisch der Formen K und NK): Fp 65-67°
IR-Banden (in $CCl_4$) 1734, 1667 $cm^{-1}$

4,616 mg Subst.: 13,540 mg $CO_2$, 3,460 mg $H_2O$

$C_{28}H_{36}O_3$ (420,57) Ber.: C 79,96 H 8,63
Gef.: C 80,05 H 8,39

Mol.-Gew. 422

Isomeres 2b (Form K) (3β-Phenyl-A-homo-testosteronacetat):
Fp 138°

4,856 mg Subst.: 14,270 mg $CO_2$, 3,600 mg $H_2O$

$C_{28}H_{36}O_3$ (420,57) Ber.: C 79,96 H 8,63
Gef.: C 80,12 H 8,39

Isomerenpaare 3+4 (Gemisch der Formen K und NK): Fp 93-95°
IR-Banden (in $CCl_4$) 1734, 1678 $cm^{-1}$

4,631 mg Subst.: 13,455 mg $CO_2$, 3,570 mg $H_2O$

$C_{28}H_{36}O_3$ (420,57) Ber.: C 79,96 H 8,63
Gef.: C 79,32 H 8,63

Mol.-Gew. 422

Isomeres 3a (Form NK) (4$\alpha$-Phenyl-A-homo-testosteronacetat): Fp 266°

4,862 mg Subst.: 14,235 mg $CO_2$, 3,790 mg $H_2O$

$C_{28}H_{36}O_3$ (420,57) Ber.: C 79,96 H 8,63
Gef.: C 79,93 H 8,73

B) Phenyl-A-homo-progesteron

3,1 g (10 mMol) Progesteron wurden mit 60 ml 0,5 molarer (30 mMol) petrolätherischer Phenyldiazomethanlösung umgesetzt und aufgearbeitet wie oben.
Gesamtausbeute 1,62 g, 40 % d.Th.

Isomerenpaar 1 (Gemisch der Form NK): Fp 75-80°
IR-Banden (in $CCl_4$) 1695 $cm^{-1}$

0,9659 mg Subst.: nach W.Walisch

$C_{28}H_{36}O_2$ (404,57) Ber.: C 83,12 H 8,97
Gef.: C 83,85 H 8,80

Mol.-Gew. 405

Isomerenpaar 2 (Gemisch der Formen K und NK): Fp 68-70°
IR-Banden in KBr 1668, 1704 $cm^{-1}$

4,801 mg Subst.: 14,645 mg $CO_2$, 3,800 mg $H_2O$

$C_{28}H_{36}O_2$ (404,57) Ber.: C 83,12 H 8,97
Gef.: C 83,27 H 8,86

Mol.-Gew. 404,8

Isomeres 2a (Form NK) (4$\beta$-Phenyl-A-homo-progesteron): Fp 180°

1,0930 mg Subst.: nach W.Walisch

$C_{28}H_{36}O_2$ (404,57) Ber.: C 83,12 H 8,97
Gef.: C 82,98 H 8,87

Isomerenpaare 3+4 (Gemisch der Formen K und NK): Fp 95-100°
IR-Banden (in $CCl_4$) 1695, 1665 $cm^{-1}$

0,9133 mg Subst.: nach W.Walisch

$C_{28}H_{36}O_2$ (404,57) Ber.: C 83,12 H 8,97
Gef.: C 83,21 H 8,86

Mol.-Gew. 410

C) Phenyl-A-homo-cholestenon

3,8 g (10 mMol) $\Delta^4$-Cholestenon-(3) wurden in 50 ml Petroläther gelöst und bei 0° mit 50 ml 0,5 molarer (25 mMol) petrolätherischer Phenyldiazomethanlösung versetzt. Auch hier wurden dem Reaktionsmilieu 2ml Äther, jedoch kein Methylenchlorid, hinzugefügt. Weitere Aufarbeitung wie üblich.

Isomeres 2b (Form K) (3β -Phenyl-A-homo-cholesten-(4a)-on-(4): Fp 262°. UV-Spektrum (in $CH_3OH$): $\lambda_{max}$ = 240 mμ (log ε = 4,8)

0,8131 mg Subst.: nach W.Walisch

$C_{34}H_{50}O$ (474,7) Ber.: C 86,02 H 10,62
Gef.: C 86,09 H 10,21

Isomeres 3a (Form NK) (4α -Phenyl-A-homo-cholesten-(4a)-on-(3): Fp 225°. UV-Spektrum (in $CH_3OH$): $\lambda_{max}$ = 208 mμ (log ε = 5,1)

0,8987 mg Subst.: nach W.Walisch

$C_{34}H_{50}O$ (474,7) Ber.: C 86,02 H 10,62
Gef.: C 85,68 H 10,57

## Literaturverzeichnis


1) E.Müller, M.Bauer u. W.Rundel, Z. Naturforsch. 15b, 268 (1960); Tetrahedron Letters Nr. 13, 30 (1960)
2) E.Müller, M.Bauer u. W.Rundel, Tetrahedron Letters Nr. 4, 136 (1961)
3) E.Müller, W.Rundel u. H.Huber-Emden, Angew.Chem. 69, 614 (1957)
   E.Müller, H.Huber-Emden u. W.Rundel, Liebigs Ann.Chem. 623, 34 (1959)
4) E.Müller u. W.Rundel, Angew.Chem. 70, 105 (1958)
   E.Müller, M.Bauer u. W.Rundel, Z.Naturforsch. 14b, 209 (1959)
5) F.Arndt u. B.Eistert, Ber.dtsch.chem.Ges. 68, 196 (1935)
6) E.Müller, Neuere Anschauungen der Organischen Chemie, 1.Aufl. 1940, 2.Aufl. 1957, S.443
7) H.Staudinger, Helv.chim.Acta 2, 635 (1919)
8) L.Ruzicka, Helv.chim.Acta 9, 249,339,389,499 (1926)
9) N.J.Leonard, J.org.Chem. 23, 1708 (1958)
10) C.W.Schimelpfenig, J.org.Chem. 23, 1708 (1958)
11) K.Ziegler u. R.Aurnhammer, Liebigs Ann.Chem. 513, 43 (1934)
12) V.L.Hansley, Amer.Pat., 2 228 268 (1941); C. 1941 II, 1449
13) V.Prelog, L.Frenkiel, M.Kobelt u. P.Barman, Helv.chim. Acta 30, 1741 (1947)
14) M.Stoll u. J.Hulstkamp, Helv.chim.Acta 30, 1815 (1947); M.Stoll u. A.Rouvé, Helv.chim. Acta 30, 1822 (1947)
15) N.Demjanow u. M.Luschnikow, C. 1903, I, 828
16) M.Tiffeneau u. Mitarbb., C.r. 205, 55 (1937)
17) M.Tiffeneau, C.R.hebd.Séances Acad.Sci. 205, 54 (1937)
18) C.D.Gutsche, Org.Reactions VIII, 401 (1954); J.Amer. chem.Soc. 71, 3513 (1949)
19) E.Müller u. M.Bauer, Liebigs Ann.Chem. 654, 92 (1962)
20) M.Bauer, Dissertationsarbeit, Tübingen 1962
21) C.A. 48, 9986b (1951)
22) C.D.Gutsche, Org.Reactions VIII, 404 (1954)
23) R.F.Smith, J.org.Chem. 25, 453 (1960)
24) E.Mosettig u. K.Czadek, Monatsh.Chem. 57, 291 (1931);

F.Arndt u. W.Partale, Ber.dtsch.chem.Ges. 60, 446 (1927); F.Arndt, B.Eistert u. W.Partale, Ber.dtsch.chem.Ges. 61, 1107 (1928)

25) C.R.Warner, E.J.Walsh u. R.F.Smith, J.chem.Soc. (London) 1232 (1962)

26) E.Müller, vorgetragen am 13.7.1960 bei der BASF-Ludwigshafen; M.Bauer, Dissertationsarbeit, Tübingen 1962

27) H.Meerwein u. H.Ginz, Liebigs Ann.Chem. 484, 1 (1930)

28) H.Meerwein, Angew.Chem. 60, 78 (1948)

29) E.Müller, M.Bauer u. W.Rundel, Tetrahedron Letters Nr. 4, 136 (1961)

30) Shiro Moshawa, J.chem.Soc.Japan 31, 418 (1958)

31) C.Mannich u. Ph.Hönig, Arch.Pharm. 265, 598 (1927)

32) R.Tiffeneau, Chem.Zentralblatt II, 1895 (1943)

33) A.U.Beckett, A.F.Cashy, G.Kirk u. J.Walker, J.Pharm. Pharmacol. 9, 939 (1957)

34) H.Voetter u. H.Tschamler, Monatsh.Chem. 84, 134 (1953)

35) C.W.Shoppee u. G.C.P.Sly, J.chem.Soc.(London) 3458 (1958)

36) N.J.Doorenbos u. Mu Tsu Wu, J.org.Chem. 26, 2548 (1961)

37) C.Schöpf et all, Ber.dtsch.chem.Ges. 87, 1638 (1954)

38) V.Burckhardt u. T.Reichstein, Helv.chim.Acta 25, 1434 (1942)

39) T.L.Jacobs u. R.B.Brownfield, J.Amer.chem.Soc. 82, 4033 (1960)

40) E.Müller, G.Snatzke u. B.Zeeh, Tetrahedron Letters Nr. 22 1425 (1963)

41) M.W.Goldberg u. H.Kirchensteiner, Helv.chim.Acta 26, 288 (1943)

42) W.S.Johson, M.Neeman, S.P.Birkeland u. N.A.Fedoruk, J.Amer.chem.Soc. 84, 989 (1962)

43) E.Müller u. B.Zeeh, Z.Naturforsch. 17b, 630 (1962)

44) E.Müller, B.Zeeh u. R.Heischkeil, Liebigs Ann.Chem. 677, 47 (1964)

45) E.Müller, B.Zeeh, R.Heischkeil, H.Fricke u. H.Suhr, Liebigs Ann.Chem. 662, 38 (1963)

46) E.Müller, G.Snatzke u. B.Zeeh, Tetrahedron Letters Nr.22 1425 (1963)

47) G.Rosenkranz, O.Mancera, J.Gatica u. C.Djerassi, J.Amer.chem.Soc. 72, 4077 (1950)
48) H.Staab, Lehrbuch der theoretischen Organischen Chemie S, 519 (1962)
49) A.Moscowitz, K.Mislow, M.A.W.Glass und C.Djerassi, J.Amer.chem.Soc. 84, 1945 (1962)
50) G.H.Alt u. D.H.R.Barton, J.Chem.Soc.(London) 1356 (1954)
51) P.Yates u. B.L.Shapiro, J.org.Chem. 23, 760 (1958)
52) W.Walisch, Ber.dtsch.chem.Ges. 94, 2314 (1961)

## Lebenslauf

Am 22. Juli 1933 wurde ich, Rolf Heischkeil, als Sohn des Steuerinspektors Ernst Heischkeil und dessen Ehefrau Ella geb. Bechinger, in Altensteig / Kr. Calw geboren.

Von 1940 bis 1944 besuchte ich die Volksschule in Altensteig und anschließend die Oberschulen in Altensteig und Nagold.

Nach bestandener Reifeprüfung im Frühjahr 1953 begann ich im Sommersemester mit dem Studium der Chemie an der Universität Tübingen, 1955 schrieb ich mich außerdem in der Medizinischen Fakultät ein.

Im November 1956 legte ich die Diplom-Vorprüfung, im Oktober 1958 die ärztliche Vorprüfung und im Mai 1961 die Diplom-Hauptprüfung in Chemie ab. Nach Beendigung der Diplomarbeit im August 1962 entstand vorliegende Doktorarbeit.

Meine Ausbildung verdanke ich den akademischen Lehrern Prof. Dr. K. Brodersen, W. Rüdorff, H. Hellmann, G. Kortüm, Eugen Müller und G. Möllenstedt.

Im Nebenfach Anatomie wurde ich unterrichtet von Prof. Dr. Feneis, in Histologie und mikroskopischer Anatomie von Prof. Dr. Mörike und in Physiologie von Prof. Dr. Brecht.